MAIN INT'L CLASS.

```
(WPAT)
ACCESSION NUMBER
                          82-66272E/32
TITLE
                          3-Oxygenated steroid cpds. having 11-beta
                          substit. contg. hetero:atom - with e.g.
                          anti:glucocorticoid, progestomimetic and
                          antiandrogenic activity
DERWENT CLASSES
PATENT ASSIGNEE
                          (ROUS ) ROUSSEL-UCLAF
INVENTORS
                          COSTEROUSSE G, DERAEDT R, PHILIBERT D,
                          TEUTSCH JG, COSTEROUS G, DERAERT R
PRIORITY
                          81.01.09 81FR-000272
NUMBERS
                          26 patent(s)
                                         24 country(s)
                          EP--57115 A 82.08.04 * (8232) F 91p
PUBLICATION DETAILS
                              R: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
                          FR2497807 A
                                        82.07.16
                                                   (8234)
                          FI8200042 A
                                        82.08.31
                                                   -(8238)
                                        82.10.16
                          JP57168000 A
                                                   (8247)
                                       82.10.08
                          ZA8200031 A
                                                   (8301)
                          DK8200040 A
                                        82.12.13
                                                   (8303)
                          US4386085
                                        83.05.31
                                                    (8324)
                                     Α
                                        .83.05.25
                          PT--74263 A
                                                   (8326)
                          ES8305786 A
                                        83.07.16
                                                   (8339)
                          HUT028429 T
                                        83.12.28
                                                   (8406)
                          ES8401498 A
                                        84.03.01
                                                   (8419)
                          US4447424
                                        84.05.08
                                     Α
                                                    (8421)
                          EP--57115 B
                                        85.03.20
                                                    (8512) E
                              R: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
                                        85.04.25
                          DE3262580 G
                                                   (8518)
                                        85.05.28
                          US4519946 A
                                                   (8524)
                          CA1193246 A 85.09.10
                                                   (8541)
                          CA1199907 A
                                        86.01.28
                                                   (8609)
                          AU8551236 A 86.04.17
                                                   (8623)
                                        86.12.04
                          DE3273985 G
                                                   (8650)
                          US4634695 A
                                        87.01.06
                                                   (8704)
                          KR8701936
                                        87.10.22
                                                    (8806)
                          SU1447289 A
                                        88.12.23
                                                   (8932)
                                        89.11.10
                          JP01279897 A
                                                    (8951)
                          JP90034958 B
                                        90.08.07
                                                   (9035)
                                        91.07.30 + (9133)
                          IL--65680 A
                          DK-166680 B 93.06.28
                                                   (9331)
                              C07J-041/00
                               DK8200040
                          FR2377417; FR2377418; US3190796
CITATIONS
                          1.Jnl.Ref; No-SR.Pub
APPLICATION DETAILS
                          82EP-400025 82.01.08
                          89JP-066488
                                       89.00.00
                          82US-386967
                                       82.06.10
                                       84.05.25
                          84US-614440
                          85US-693682
                                       85.01.22
                          82SU-3378150 82.01.08
                          82JP-000638 82.01.07
                                       82.01.08
                          82DK-000040
```

C07J-041/00

ABSTRACT

A01N-045/00 A61K-031/56 C07J-001/00 C07J-021/00 C07J-043/00 C07J-051/00 C07J-053/00 C07J-063/00 C07J-071/00 EP--57115 A

Steroids of formula (I) and their acid addn. salts are new (R1 is 1-18C organic gp. contg. at least one atom of N,P or Si; the atom immediately adjacent to C11 being carbon. R2 is 1-8C hydrocarbyl. X completes a 5- or 6-membered ring which may be substd. or unsatd. A is oxo (opt. protected as ketal), (A), =NOH, =NOAlk3 or CH2. Q is hydroxy, Oalk1 or OCOalk2. Alk1, alk2 and alk 3 are 1-8C alkyl or 7-15C aralkyl. B and C are together a double bond or an epoxy bridge).

Also new are the intermediates of formulae (II) and (V) (K is an oxo gp. blocked as ketal, thicketal, oxime or methyloxime).

(I) have antiglucocorticoid activity so are esp. useful for treating hypertension, atherosclerosis, osteoporosis, diabetes, obesity, depressed immunity and insomnia. Some are also antiproquestomimetics (for treating hormonal inbalances or hormone-dependent cancers, also useful as contraceptives); progestomimetics (for treating amenorrhoea, dysmenorrhoea and luteal insufficiency), or antiandrogenics (for treating hypertrophy or cancer of the prostate, hyperandrogenia, anaemia, hirsutism and acne). The pref. dose is 0.1-1g per day, orally.

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

- (2) Numéro de dépôt: **82400025**.†
- (7) Date de dépôt: 08.01.82

⊕ Inc a³ C 07 J 41/00 C 07 J 43/00, C 07 J 51/00 C 07 J 63/00, C 07 J 71/00 A 61 K 31/565, A 61 K 31/57 A 61 K 31/58

- D Priorité: 09.01.81 FR 8100272
- (4) Date de publication de la demande: 04.08.82 Bulletin 82/31
- Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
- ① Demandeur: ROUSSEL-UCLAF 25. besteverd des Invalides F-75887 ParietFRI
- (2) Inverteur: Testech, Jean Georges Résidence Laveleler Bét. 2 2, ree Laveleier F-63000 Pantint Ph
- 79 Inventour: Contervues, Germal 16, ree des Réservoirs F-0410 Seint MaurissFRD
- (7) Inventour: Phillipert, Deniel
 16, no Chaveller
 F-04210 Le Varenne Seint (Mairet FR)
- (7) Inventeur: Dersert, Reger 22, Albie Jean-Baptiele Clément F-81129 Pavillans Sous Bais(FR)
- Mondetoire: Beargerule, André et et,
 ROUSSEL-UCLAF 111, route de Naley Belte postale no 9
 F-61236 Romainville(176)

(A) Nouveaux dérivés stéroides substitués en 11 beta, procédé et intermédiaires de préparation, leur application communédicement et les compositions les renferment.

(7) L'invention concerne les composés (l'):

où R_1 est un radicel organique (1-18c), contenent un azote, un phosphore ou un silicium, R_2 un radicel hydrocarboné (1-8c). X le reste d'un cysle pentagenel ou hexagonal éventuellement aubstitué et inasturé C=A un groupe axo fibre ou bloqué ou un

C=N-OH, C=N-Oelo, ou CH,

(alc₁, alc₂, alc₆ = alcoyle (1-8c) ou araboyle (7-18u)) et B et C forment une double Reisen ou un pent ápoxyde.

L'invention concerne àgalement le procédé et les intermédiaires de préparation des compasés (f'), leur application comme médiaments, notamment antiglucocorticoldes et les compasitions les renfermant. Nouveaux dérivés stéroldes substitués en 116, procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

La présente invention concerne de nouveaux composés 19-nor stéroïdes ou 19-nor D-homostéroïdes substitués en position 11\$, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires 5 obtenus.

L'invention a pour objet les composés de formule (I)

$$R_1$$
 R_2
 (I')

dans laquelle R₁ représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome 10 d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R₂ représente un radical hydrocarbone renfermant de 1 à 8 atomes d carbon, X représente le rest d'un ycle pentagonal un hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, l groupement C = A en position 5 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme d cétal, un

groupement C , C , C , un groupement OH Oalc 1 O-CO-alc 2

C=NOH, un groupement C=NO-alc₃ ou un groupement CH₂, alc₁, alc₂ et alc₃ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 satomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde.

R₂ représente de préférence un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou b e.

Lorsque alc₁, alc₂ ou alc₃ représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle.

Lorsque alc₁, alc₂ ou alc₃ représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

X représente de préférence le reste d'un cycle pentagonal éventuellement substitué.

L'invention s'étend naturellement aux sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitri20 que, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzolque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I'), telle que définie précédemment, répondant à la formule

$$R_1$$
 R_2 (I)

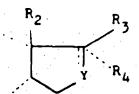
(I):

dans laquell R₁, R₂, X et A s nt définis comme précédemment.

L'invention a plus particulièrement pour obj t les omposés de formul (I), pour l squels R₂ représ nte un radical méthyle.

L'inventi n a tout spécialement pour bjet 1 a c mpo-

ses de formule (I), pour l squels X représent le reste d'un cycle de formule :



dans lequel R₂ conserve la même signification que précédemment. 5 le trait pointillé en 16-17 symbolyse la présence éventuelle

d'une double liaison, Y représente un radical - (R5) - dans lequel

n représente le nombre 1 ou 2, R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R₆, identique ou différent de R₅, peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R₅ et peut également représenter un radical hydroxyle, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc₄, O-CO-alc₅, alc₄ et alc₅ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical alkényle

20 cal -C-CH₂OH, soit un radical -COCH₂OCOalc₆, dans lequel alc₆ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical CO-CO₂H ou CO-CO₂alc₇ dans lequel alc₇ représente un radical alkyle renfer-

25 mant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical -C=O, soit un NHalcg radical -C=O , dans lequel alcg représente un radical alkyle renfermant d 1 à 8 atomes de carbone u un radical aralkyle r nfermant de 7 à 15 atomes d carbone, soit un radical -C=N,

représent un atom d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carnone et Z_2 un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

R₅ est de préférence différent de R₆.

Lorsque R₅ ou R₆ représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle.

Lorsque R₅ ou R₆ représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle ou allyle.

Lorsque R₅ ou R₆ représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical éthynyle c ropynyle.

Lorsque R_5 ou R_6 représente un radical vryle ou aralkyle, il s'agit de préférence du radical phényle ou benzyle.

Lorsque R₃ ou R₄ représente un radical Oalc₄ ou OCOalc₅, alc₄ et alc₅ représentent de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, butyle, pentyle, hexyle ou benzyle.

Lorsque R₃ ou R₄ représente un radical alkényle, il s'agit 20 de préférence du radical vinyle, isopropényle, allyle ou 2-méthylallyle.

Lorsque R₃ ou R₄ représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical -CECH, ou -CEC-alc₉, alc₉ représentant de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, 25 isopropényle, butyle, benzyle ou trifluorométhyle.

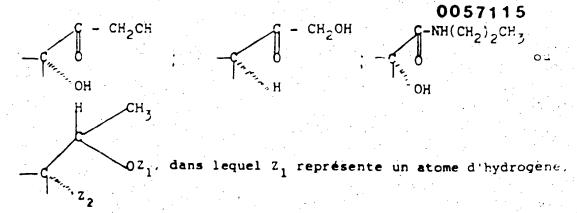
Alc6, alc7 et alc8 représentent de préférence une des valeurs préférentielles de alc4 ou alc5.

Les composés préférés sont ceux pour lesquels les radicaux R₃ et R₄ sont différents sauf dans le cas où R₃ et 30 R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène.

Parmi les valeurs préférées du radical

, or

peut citer 1 s radicaux :



un radical alkyle renfermant 1 à 8 atomes de carbone ou un radical acyl renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, par exemple un 5 radical acétyloxy ou benzoyl et 2₂ représente un 1 ...cal alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I') pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthy
10 l'enique, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1, ainsi que les composés pour lesquels C=A représentent un groupement oxo.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I') pour lesquels R₁ représente un radical hydrocar15 boné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

Parmi ces composés, on peut citer tout spécialement les composés pour lesquels R₁ représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis ans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence, les ra-25 dicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, on peut iter les radicaux 3,4-ou 2-pyridyl, les radicaux 30 thiazolyl ou pipéridinyle.

On peut également citer comme composés préférés de l'invention, les composés pour lesquels R₄ représente un radical hétérocyclique comportant en moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alvole renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

Par radical hétérocyclique, on entend de préférence l'un des radicaux mentionnés ci-dessus.

Lorsque R, représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, substitué par un radical alkyle, il s'agit le plus souvent d'un hétérocycle substitué par un radical méthyle, éthyle ou n-propyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut 10 citer également les composés, pour lesquels R₁ représente un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine

- N , dans laquelle R7 et R8 représentent un radical

alkyle renferment de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renferment de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azot et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence l'un des radi-20 caux mentionnés ci-dessus.

Par radical aryle ou aralkyle, on entend de préférence le radical phényle ou benzyle.

Par radical hétérocyclique, on entend de préférence l'un des radicaux hétérocycliques mentionnés ci-dessus.

25

L'invention a tout spécialement pour objet les composés pour lesquels R₁ représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,

un radical
$$-(CH_2)_n - N$$
 CH_3
 CH_3

L'invention a également en particulier pour objet les composés pour lesquels R, représente un radical

Parmi les composés de l'invention, on peut encore citer les composés dans lesquels R₁ comporte un atome d'azote oxydé, ainsi que ceux dans lesquels B et C forment ensemble un pont époxy.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut tout naturellement citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et notamment les composés des examples 1,3, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 22, 28 et 29.

Les composés de formule (I')ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique;

-15 ils possèdent en particulier une remarquable activité antiglucocritoolde comme le montrent les résultats des tests joints en annexe.

L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques 20 ou anti-progestomimétiques, androgènes ou anti-androgènes.

Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition av c les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoldes; ils permettent de lutter 25 également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoldes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrem nt contre l'hypertension, l'athér sclérose, l'ostéopor se, le diabèt , l'obésité ainsi qu' la dépression d'immunité et l'insomnie.

Les composés de f rmul (I'), ainsi que l urs sels d'additi n avec l s acides pharmaceutiquement acceptables, qui possèdent des propri tés antiprogestomimétiques peuvent être utilisés pour préparer des contraceptifs originaux: ils peuvent également être utilisés contre les dérèglements hormonaux et, par ailleurs, ils peuvent présenter un intérêt dans le traitement des cancers hormonodépendants.

Certains composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des amenorrhées.

10 des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les composés de formule (I'), ain. que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement accoptables, qui présentent des propriétés anti-androgènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de 15 l'hyperandrogènie, de l'anémie, de l'hirsutisme et de l'acné.

L'invention a donc pour objet à titre de médicament les composés de formule (I') pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses utilisées ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration; elle peut varier 25 par exemple de 10 mg à 1 g et préférentiellement de 100 mg à 1 par jour chez l'adulte par voie orale.

20

Les nouveaux composés de formule (I') et leurs sels, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe ac 30 tif, l'un au moins desdits composés.

Les composés de formule (I') et leurs sels sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être procrits sous forme de comprimés, simples ou dragéifiés, de gélule de granulés, de suppositoires, de préparations injectables, de 35 pommad s, d crèmes, de gels, lesquels sont préparés s lon les méthod s usu llles.

L ou la principes actifs p uvent y être incorporés à de a acipients habituellement empl yés dans les c mpositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le 40 la tose, l'amidon, l'atéarat de magnésium, le beurre de

cacao, les véhicules aqueux ou no..., les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I).

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que 10 l'on soumet un composé de formule générale (II)

dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime, R_1 , R_2 et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone pour obtenir un composé de formule (I_A') :

$$(\mathbf{I}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{I}})$$

que l'on soumet, le cas échéant,

20 soit à l'action d'un agent d cétalisati n pour obtenir le comp sé de formul (I'B) dans laquell la fonction céton en 3 st bl quée sous form d cétal,

$$(\mathbf{I}_{\mathbf{B}}')$$

soit à l'action de l'hydroxylamine NH 20H libre, ou bloquée sous forme NH2-0-alc3 dans laquelle alc- conserve sa signification précédente, pour obtenir le com, a de formule (I'C)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alc₃,

soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone en 3, pour obtenir le composé de 10 formule (I'_D)

$$R_1$$
 R_2 (r'_D)

que l'on soumet, le cas échéant, <u>ou bien</u> à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc₁ pour obtenir un composé de formule $(I'_{\rm E})$

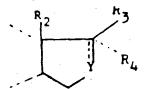
$$\begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \\ X \\ (I_E') \end{array}$$

ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule 5 (I'_P)

$$\begin{array}{c|c}
R_1 & R_2 \\
\hline
 & I'_P
\end{array}$$
alc₂COO

ou, composé de formule (I'h), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel C=A représente un groupement CH_2 et, composé de formule (I'_A) , (I'_B) , (I'_C) , 10 (I'D), (I'E) ou (I'E) que, le cas écheant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R, comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 110 un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment é-15 ventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R₁ ne comporte par d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R, comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélecti-20 vement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R, et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

L'inv ntion a plus particulièrement pour objet un procédé de préparati n tel que défini précédemment, des produits de for-25 mul (I') pour lesquels X représent le r ste d'un cycle de f rmule :



dans lequel R₂, R₃, R₄, Y et le trait pointillé en 16-17 sont définis comme précédemment.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé,

5 l'agent de déshydratation capable de libérer la fonction
cétone est une résine sulfonique (forme acide), par exemple,
une résine sulfonique du commance à support de polystyrène
ou à support de polymère styre...e/divinylbenzène; mais on
peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide

10 chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcanol inférieur ou l'acide perchlorique dans l'acide acétique, ou un
acide sulfonique comme l'acide paratoluène sulfonique.

L'agent de cétalisation est de préférence un alcool ou un dialcool en présence d'un acide organique, comme par 15 exemple l'acide oxalique ou l'acide paratoluenesulfonique.

L'agent d'éthérification est de préférence un halogénure d'alcoyle en présence d'une base.

L'agent d'estérification est de préférence un dérivé d'aci de carboxylique, par exemple un chlorure ou un anhydride, en pr sence d'une base telle que la pyridine.

Il va de soi que lorsque l'un des radicaux R₃ ou R₄ des produits de formule (I') obtenus précédemment représente un radical OH, on peut soumettre ledit radical OH de ces produits de formule (I'), à l'action d'un agent d'éthérification ou d'estérification.

Cet agent d'éthérification ou d'estérification est de préférence l'un de ceux qui ont été mentionnés ci-dessus.

Lorsque R3 ou R4 représentent un radical acyloxy n 17, or peut éventuellement saponifier c gr upement acyloxy. L'ag nt saponification utilisé est d préfér nce une base comme la sou 35 la potasse, l'amidure d potassium u le t rbutylat de potassium, la réaction d saponification étant réalisée d préféren

au sein d'un alcool inférieur comme le méthanol ou l'éthanol, il peut être également l'acétylure de lithium dans l'éthylène diamine.

L'agent d'exydation est de préference un peracide comme l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide paracétique ou l'acide perphtalique ou encore l'eau oxygénée seule ou en présence d'hexachloro ou d'hexafluoroacétone. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel seul l'atome d'azote du radical R₁ est oxydé, on utilise un équivalent d'agent d'oxydation. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel, en outre, B et C forment un pont époxyde, on utilise deux équivalents d'agent d'oxydation.

L'agent de réduction sélectif de la fonction N-oxyde est de préférence la triphénylphosphine et l'on peut opérer par exem-15 ple au sein de l'acide acétique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III) :

$$R_2$$
 (III)

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule (R₁)₂ Cu Li, de formule R₁Mg Hal et de formule R₁Li, dans laquelle R₁ conserve la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène le cas échéant en présence d'halogènure cuivreux pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- la réacti n a li u à la température ambiante,
- 30 on soumet le composé d formule (III) à l'acti n d'un composé d f rmule R₁Mg Hal en prés nce de sels cuivreux.

L'invention a égalem nt pour bjet un procédé de préparation tel qu défini précédemment, caractérisé en ce qu le produit de départ, répondant à la formule (II') :

dans lequel R₁, R₂ et K sont définis comme précédemment, R'₃ représente un radic 'hydroxy ou un radical OR_c dans lequel R_c représente le reste a.c₄ d'un groupement éther ou COalc₅ d'un grou
pement ester, alc₄ et alc₅ étant définis comme précédemment et
R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou
alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone, est préparé en
soumettant un composé de formule (IV):

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(R_1)_2$ Cu Li, de formule R_1 MgHal et de formule R_1 Li, dans laquelle R_1 et Hal sont définis comme précédemment le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir 15 le composé de formule (V) :

$$R_1$$
 R_2
 OH
 OH

que l'on soumet <u>soit</u> à l'action d'un agent de réducti n, pour btenir le composé 17-hydroxy corr spondant, <u>soit</u> à l'acti n d'un magnésien appr prié, pour btenir le composé 17\$-hydroxy

10

0057115

17%-substitue correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17β-hydroxy l'%-substitué correspondant, soit a) à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le compose 17β-cyano 17%-hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis b) à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17β-hydroxy 17%-substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus cidessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylènique correspondant.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, la réaction du composé (IV) avec le composé R_1 Mg Hal, $(R_1)_2$ Cu Li ou R_1 Li est effectuée dans les conditions déjà décrites précedemment.

15

Les différents réactifs que l'on fait réagir sur le composé de formule (V) sont bien connus dans la chimie des stéroïdes. La partie expérimentale ci-après, décrit quelques unes des réactions avec le composé de formule (V).

Les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V) sont des produits chimiques nouveaux et l'invention a pour objet les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V), à titre de produits chimiques nouveaux.

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de produits chimiques nouveaux :

- = le 11β -/4-(triméthylsilyl) phényl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/17\d-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5\d,17\beta-diol,
- le 11β -(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17α -(propl-ynyl) estr-9-èn 5α , 17β -diol,
- le 11β -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α , 17β -diol.
- le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17α -(prop-1-ynyl) str-9-èn 5α , 17β -di 1,
 - 1 3,3-/éthane diyl bis (xy)/ 11β -/4-(N,N-diméthylaminoéthyloxy) phényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α , 17β -di 1.
- 1 21-chl ro 3,3-/1,2-éthan diyl bis (oxy)/116-(4-diméthyl-aminophényl) (17%) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5-6,176-diol,

= le ll β =(4-dlméthylaminophényl) 3,3-/1 2-éthane diyl bio 17 α =(prop=2-ynyl) estr=9-èn 5 α ,17 β =diol.

L'invention à naturellement plus particulièrement pour objet les composés de formule (II) et (V), notamment les produits de formule (II) et (V) préparés dans la partie expérimentale, à titre de produits intermédiaires nouveaux nécessaires à la mise en oeuvre du procédé de l'invention.

Les composés de formule (III) et notamment, parmi ceux-ci, les composés de formule (IV), utilisés pour préparer les composés de formule (II) ou (V) sont des produits connus d'une façon générale, qui peuvent être préparés en soumettant les composés Δ5(10), 9(11) correspondants à l'action d'un agent d'époxydation sélectif de la double liaison 5(10). C'est ainsi que l'on peut soumettre les composés Δ5(10) 9(11) par exemple à l'action de l'eau oxygénée utilisée en présence d'hexachloroacétone ou d'hexafluoroacétone, selon le procédé décrit et revendiqué dans le prevet français 2 423 486. Le 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17α-/1-propynyl) estr-9 (11)-èn 5α,10α-époxy 17β-ol est un produit non décrit, dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale.

L'invention a donc également pour objet ce produit à titre de produit chimique nouveau et plus particulièrement à titre de produit intermédiaire nécessaire à la mise en oeuvre du procédé de l'invention.

En plus des produits décrits dans les exemples qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.

A) Les produits de formule :

$$R_1$$
 R_2 R_3 R_4

dans laquelle les substituants A, R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les sign ficati ns suivant s. (Le sigle "signifie que le substituant est le même que celui qui précède).

30

			003/115
A R	R ₂	R 3	R ₄
· , ~ •	CH ₃	он	-C≡C-H
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	•	-CEC-CF
		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	-C≅C-CH ₂ CH ₃
0	ii .	. 16	-сн ₂ -с≖с-н
0		u	-CFC-SiMe ₃
H	· · · · · · · · ·	-C≡C-H	ОН
n n	••	-CEC-SiMe3	ОН
n n	сн2сн3	OH	-C≅C~H
er e	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	ОН	-C≅C-CH ₃
		ОН	
• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	СНЗ		-Сн ₂ -С≖С-Н Н
	3	-с-сн ₂ он	
	•	H	ОН
HO-N=(E) "	n	ОН	-C≡C-H
	•	•	-С=С-СН ₃
1	•	-C≅C-H	OH 3
• • • • • • • • • • • • • • • • • • •		ОН	
HO-N=(Z) "	n .		-CH ₂ -C≡C-H
110-11-12		ОН	-C≅C-H
		"	-C≇C-CH ₃
	" -	•	-CH ₂ -C≅C-H
! 🔿	•	-C≖C-H	ОН
	••	OH	-C≅C-H
0		tt.	-C≅C-CF ₃
"	a	11	-CH2-C≡C-H
H H	u	"	-CEC-CH ₂ CH ₃
b) 11	n	•	-CªC-Cl
•	н .		-CEC-SIMe3
		-C≡C-H	OH
•	•	-CEC-SIMe,	H
1		•	•

005711	5
--------	---

A	R ₁	R ₂	P. 3	R;
0	* -©-	сн ₂ сн ₃	ОН	-C≣C-n
			u	-C≡C-CH ₃
•			n	-CH ₂ -C≅C-H
•	 	СН3	-С-сн ₂ он	-H
• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	n	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •		-OH
	•	•	-с-сн ₃	-H
HO-N=(E)		•	-o H	- <i>C</i> ≡C-H
"			-Un	
		,,		-CEC-CH3
		••	, 11	-C=C-CH ₂ CH ₃
0			CEC #	-CH ² -C≡C-H
			-C≅C-H	-OH
•	n	u	_C-CH ₂ OH	Ħ
HO-N=(Z)	n	•		• • • • • • • • • • • • • • • • • • •
	•	H	OH	-C≅C-H
a	•	0		-CEC-CH3
	u	u	•	-CEC-CH2CH3
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	*	•	-CH ₂ -C=C-H
•		**	-C≅C-H	-OH
0 0	-40)		•
•	n		OH	-C≅C-H
•	н	H	•	-CEC-CF3
•			64	-C#C-C1
•		u		-CEC-CH2CH3
•	•		* · · · · · · · •	-CH2-CEC-H
•	•	•	•	-CEC-SIMe3
•	•		_ ç-сн ₂ он	-H

. A	R ₁	R ₂	P. 3	R ₄
HO-N= (E)	0 - N - O -	CH ₃	ОН	-C≅C-H
				-c≅c-CH ₃
			•	-сн ₂ -с≡с-н
11		•	-C=C-H	-OH
HO-N=(2)	n	11	i i	•
•	ii .	•	ОН	-C≡C-H
H	u	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•	-C≡C-CH ₃
		u u	•	-сн ₂ -с=с-н
^	>n-{⊙}-	u		_
•	/ 4/			-C≡C-CH ₂ CH ₃
•	"			-C≖C-CF ₃
• • • • • • • • • • • • • • • • • • •		"	-C≖C-SiMe ₃	-OH
,	n	u	-C-CH ₂ OH	_ H
			0	
"	•			-OH
"	Ħ	f t	-C-CH ₃	– H
	· .	at	• 1	c=c "
	•	- CH ₂ CH ₃	OH.	-C≡C-H
*	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	"		-C≇C-CH ₃
		· ' • • • • • • • • • • • • • • • • • •		-C≅C-C1
•		H	•	-CEC-CH ₂ -CH ₃
"	H		•	-CEC-SiMe3
••		H	•	-CH ₂ -CEC-H
			Q	
•• .	н		-с-сн ₂ он	-H
HO_N= (E)	11	CH ₃	-C=C-H	-OH
	H	n	-с-сн ₂ он	-н
			8	
. •		и	OH	-сн ₂ -с=с-н
HO-N= (2)	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	•		•

()	O	•		

A	R ₁	R ₂	R ₃	Ř.
HO-N=(Z)	>n-⊙-	CH ₃	-C≡C-H	-OH
		u .	-С-СН ₂ ОН	-н
	>n-©- "		Ö	
0	>n-(o)-	u	u	•
"		u	-C≅C-H	-OH
u .	•	H	ОН	-CH ₂ -CEC-H
••	41		н .	-CEC-CH ₂ CH ₃
••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •		.	-CEC-CF ₃
•	u	n	•	-C≅C-H
•	u	•	u de la companya de l	-CSC-SiMe 3
HO-N=(E)	•	· ·	OH	-c≡c-H
	11 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	u	n e	-C™C-CH ₃
10	u	11	**	-CEC-CH2CH3
11	ii.	40	u_ u_	-C≡C-C1
	n		a ,	-C≡C-SiMe ₃
n	11	n	H	-CH ₂ -C=C-H
u	÷	n	-C≅C-H	-OH
HO-N=(Z)	11	•	•	•
n		N	ОН	_C≡C_H
	•	"	n	-C≅C-CH3
n	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •			-CEC-CH2-CH3
11	u u	H	11	-C=C-C1
u	PI	41	44	-CEC-SiMe
*	H	11	H	-CH ₂ -C≡C-H
0	>+-@@)	ОН	-C■C-H
		•		-CEC-CF3
		•		-C≡C-CH ₃
			•	-CEC-Cl

0	0	5	7	1	1	5
•	•	•	•	•		•

	A	R ₁	R ₂	R 3	R ₄
	0	>n-<	CH ₃	ОН	-CH ₂ -C≡C-H
'		· ·	**	d .	-H
	5 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	•	u .	-C=C-H	-он
	n	•	er er	-С-СН ₂ ОН	-H
	Ð	<u>}</u> n-⊙-⊙-	a	10	H
	11	ú		ОН	-C=C-H
		. •	•	•	-C≡C-CH ₃
	H	$(\mathbf{u}_{i}, \mathbf{u}_{i}) = (\mathbf{u}_{i}, \mathbf{u}_{i}, \mathbf{u}_{i}) \in \mathbb{R}^{d}$		•	-c≡c-cl
	••	•	H	₩	-сн ₂ -с≡с-н
	н		•	-C≅C-H	-он
	H	0+N-(O)-(O)-		. • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•
		•	**	ОН	-С≝С-Н
	**	"	1 3 5 6 H 1 3 7 7	H	-C≅C-CF ₃
	88	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	41	•	-с=с-сн ₃
	41	11	." 10	•	-сн ₂ -с=с-н
	n		••	•	-н
		/ ~ ~~ (0)	n		-C = C-H
	19	•	•	•	-сн ₂ -с≡с-н
	**	H		-C≡C-H	– ОБ
	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	,	N	C-CH ₂ OH	-н
		(n~o-@	••	•	#
	. "	II	••	-C≖C-H	-OH
	61	"		-ОН	-C#C−H
	, a	n	**	•	-c≡c-cH ₃
	10		•	•	-сн ₂ -с=с-н
	•	€~~•-©-	•	-OH	-C≡C-H
	•	•	•	•	-с=с-сн ₃

A R ₁	R ₂	R ₃	P ₄
0 6u~04	⊙- сн ₃	-он	-СН ₂ -С≣С-Н
n n		-C≇C-H	-он
• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	u .	о-сн ₂ он	-н
, NVS-	⊘ "		,
		-C≇C-H	он
i u	n	он	-C=C-CF ₃
n .		ОН	-C≣C-H
	n	11	-CH ₂ -Ch=CH ₂
	n	•	∠ ∠ CH ₂ -C≡C-H
u u	e de la companya de La companya de la co		-CH ₂
	•	0 C-CH ₃	-CH ₃
	. 11	OH OH	
"		OH	-CH ₂ -CN -C≅C-H
HO-N=(E) "		UR "	· .
	•		-C≡C-CH ₃
	41	11	-C=C-CH ₂ CH ₃
	•		-C≅C-Cl
	11	•	-Ch ₂ -C=C-H
0	н н	-C=C-H	-OH
	10	C-CH ₂ OH	-н
HO-N=(2)	н	. 0	Để -
	H	-CHC-H	-OH
H	ti ti	ОН	-C≖C+H
		ij	-CEC-CH3
	n #	H	-C≡C-CH ₂ -CH ₃
	aa 95	n ,	-C=C-C1
	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •		-CH ₂ -CMC-H
			-C=C-H
0	" CH ₂ CH ₃		
e e e e e e e e e e e e e e e e e e e			-C=C-CH ₃

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			0057115
Α	R ₁	R ₂ :	R	. R ₄
3	>m~5-(O)-	CH ₂ CH ₃	ОН	-CH ₂ -C≅C -ਸ਼
# · · · · ·	•	•		-CH ₂ -CH=CH ₂
	n.	•	C-CH ₃	-сн ₃
	••	•	о С-СН ₂ ОН	-н
n (*)		••	-C≅C-H	-ОН
•	()"\\ \rightarrow \rightarrow \limits_{\infty}	сн ₃	ОН	-C≅C-H
••	ď		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	-C≡C-CH ₃
•		te de la companya de	••	-C≡C-C1
	u u	••		-C≡C-CH ₂ CH ₃
**	•	11		-СН ₂ -С≡С-Н
**	u	1 n 1	••	-Сн ₂ -Сн=Сн ₂
10	10	**	-C≢C-H	-OH
n	"	•	C-CH ₂ OH	-н
6 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	.	-01	C-CH ₃	-CH ₃
- 0	•	н	°C−CH3	_H
	€ ,4\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	n	U 3	•
	II	11	91	-CH ₃
	*	**	C-CH ₂ OH	-H
•	11	11	-C≡C-H	-он
ol		n	ОН	-C = C-H
	H		•	-C≖C-CH ₃
•	u	:		-C≅C-C1
er	"	41	n	-C≡C-CH ₂ CH ₃
		44	•	-CH ₂ -C [®] C-H
#		н		_
H 14	• 61_CH \ \	94	8	-CH ₂ -CH=CH ₂ -CEC-H
	321-CH 3N-O-	**		•
, * -		<u>.</u>	44	-C≅C-CH ₃
•	•	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	-CH ₂ -C≅C-H

λ	R ₁	R ₂	R ₃	4
O Me 3	51-CH 2 W-O	сн ₃	-C≅C-H	1-CH
			С-СН2ОН	-H
	le 3 5 1 N O -	••	ОН	-C≡C~H
	" .	••	n · · · ·	-C=C-CH3
u	n		. D -	-сн ₂ -с≡с-н
	16	••	-C≡C-H	-OH
) ald		0 с-сн2он	-H
•		**	OH 2	-c≢c-cห _ร
			•	-СН ₂ -С≅С-Н
u u	N YOYO	a	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	-C≣C-H
	"			-С≅С-СН _З
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	н		•	3 -C≡C-C1
•	n	, , ••	n	-сн ₂ -с≡с-н
ų	11	**	-C≅C-H	-OH
**	9 "	**	с-сн ₂ он	−H
	<u> </u>	•	0// 2	u .
и.	"	11	-C≅C-H	-ОН
•	at	u	-OH	-C ± C-H
øi	u		ij	-C≅C-CH ₃
n	91			_c≡c_c1
•	••	. •		-CH ₂ -C≡C-H
•	Me ₃ Si CH ₂ -			-C≅C-H
n	3-22-	**	•	-C=C-CH ₃
a		н	ši -	-СН ₂ -С≝С-Н
44	n	••	-C#C-H	-OH
DO N-/=1	***	. •	# ·	H
HO-N= (E)	•	*	ОН	- ८ ■С-Н
_	•		W	-c≡c-ch ₃
•	~			

A	R 1	R 2	° 3	F 4
HO-N=(E)	Me ₃ Si CH ₂ -	СН3	ОН	Tech ecesien
HC-N=(2)		. "	-C≣C-H	-OH
		••	ОН	-CEC-H
, n	u	1		-C≡C-CH ₃
"	"	H	•	-сн ₂ -с≡с-н
0	>n~~o-⊙>			-C=C-CH ₃
,,	•	•	_с-сн ₂ он	-н
11	>N~~s-(o)-	<i>11</i>	6 2	
u		••	ОН	-С≅С-Н
•	•	**************************************	•	-C≅C-CH ₃
•	•	***	••	з -сн ₂ -с=с-н
•	•	•••	•	-CH ₂ -CH=CH ₂
	u	••	•	-CH ₂ CN
a	u	•	-C≡C-H	-OH
•	•	7 M	0 С-СН ₂ ОН	- H
"	11	•	0=C-CH ₃	-CH ₃
n,		11	OH 3	-H
· ·	`M~\u^(○)-		ОН	-C≅C-H
•	"		n	-C≡C-CF ₃
		•	*	-C=C-CH ₂ CH ₃
	n n	н	•	2 3 -C≡C-Cl
ii,	•	n	11	-сн ₂ -с≖с-н
и	er	•	-C≅C-H	- ОН
	•	11	С-СН2ОН	-H
		•	C-CH ₃	-сн ₃
			OH3	_c3 _c≘c-h
		CH ₂ CH ₃)A	-c=c-cH ₃
		•	le	. •
	•	••	••	-сн ₂ -с=с-н

A	R ₁	R 2	7,	Ř.
0	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	сн ₂ сн ₃	-C≣C-H	-UE
	10		с-сн ₂ он	-H
	CHV#-(0)-	CH ₃	ОН	-C≅C-H
	n	n	1 1	-C≊C-CH3
n	"	- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	n .	-CH2-LEC-H
	.		-C⊭C-H	- 0H
	•	•	С-СН 20Н	- H
	rk-N_N-(0)-	•	0" "	•
	u	••	-C≡C-H	-OH
u	,	•	OH	-C≣C-H
	n .	••	11	-CH2-CEC-H
•		11	•	-CH ₂ -CH ₅ CH ₂
n u	•		**	-CH ₂ CN
•	Ln n-(0)-	•	14	-C≅C-H
,	"		•	-CEC-CH ₃
	n		•	-СH ₂ -СEC-H
	u		н	-CH ₂ -CH=CH ₂
	n	n	н	-CH ₂ -CN
	u	•	-CEC-H	-OH
	\bigcirc	10	-OH	-C <u>≈</u> C-H
) - (0)-	in .		-CEC-CH3
	p	#	•	-СН ₂ -СЕС-Н
	01	11	-CEC-H	-OH
	åe.	11	≥ -сн ₂ он	-H
	,	<u> </u>	, 20	•
	<i>*</i> • • • •	"	-CEC-H	ОН
•			-CEC-R	-CBC-H
•	•	*	Un _	
•	•			-CEC-CH3

0057115

A	R ₁	R ₂ R ₃	R 4
)N	~~\n\-(5)-	СН ₃ ОН	-CH1+/22-H
			-H
			-CH ₃ -C≡C-H
•	u	6	-C≡C-CH ₃
	er er		-C≡C+CF ₃
n ·	.	n	-CH ₂ -С <u>=</u> С-н
n .	CM ₃	" -С≣С-Н	-он
9	H3C- N	" OH	-C≡C-H
•	"	•	-C≘C-CH ₃
"	"	$\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{1}$	-C≅C-CF ₃
	0		-CH ₂ -C≡C-H
· ·	10	" -C ≡ C-H	-OH
••	н	" -С≘С-СН	3 -он

B) Les produits de formule :

dans laquelle R_{1} , R_{2} , R_{3} et R_{4} ont les significations suivantes :

	R ₁	R ₂	7 - R 3	R ₄
	\n-(0)-	сн ₃	OH	-C≝C-H
	W	•	11	-CEC-CH3
	•		#	-CEC-CF3
	•	H	el (1)	-сн ₂ сн ₃
l			•	-CH ₂ -CEC-H

R ₁	R ₂	н з	R ₄
>n-(0)-	CH ₃	-C≣C-H	-OH
rk(0)-		он	-CEC-H
	n.	•	-c≡c-cн ₃
$\frac{1}{2} \frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial u}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} $	n	•	-c≞c-cF ₃
	u	"	-cac-ch ₂ ch ₃
	n.	•	-сн ₂ -с≞с-н
u v	••		-н
•	u	10	-сн ₂ сн ₃
,	u	-C≅C-H	-ОН
	u	CH ₂ OH	-н
0 "	u .	o-C-CH ₃	-CH ₃
re-1-0-	n	,	ņ
\	•	OH	-C≆C-H
•		•	-CEC-CH3
n		#	-CEC-CF3
· ·	n		-сн ₂ сн ₃
•	•	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	-CH ₂ -CEC-H
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	u .	-C≖C-H	-OH
<u> </u>	11	ОН	H
>	u	-g-cH ₃	CH ₃
	H	OH	-CFC-H
.			-CEC-CH ₃
	et e		-CEC-CF ₃
	*		-CH ₂ CH ₃
			-CH ₂ -C≝C-H
│	M	ОН	_C_C_H
		•	-c≡c-cH³

R ₁	^R 2	ж ₃	F ₄
>N(O)-	СН ₃ — устануства	он 	-050-08 -080-08
			-CH ₂ -CEC-H
			сн ³ н
•	.	C≡C-H	ОН

On peut également préparer les époxydes correspondant aux autres produits figurant dans la liste A ci-dessus.

3

Exemple 1 : 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(4-pyridyl)
5 estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A: $11\beta-(4-pyridyl)$ 3,3-/1,2-éthanediyl bis(oxy)/17\alpha-/prop-1-ynyl/ estr-9-en 5\alpha 17\beta-diol.

On ajoute à 20°C, 100 cm3 d'une solution de bromure de 4-chloropyridinyl magnésium dans le tétrahydrofuranne

10 (solution 0,5 - 0,6 M préparée à partir de 15 g de 4-chloropyridine et de 6gde magnésium) dans une solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulfure, bromure cuivreux dans 40 cm3 d tétrahydrofuranne. On agite 20 minutes à la températur ambiante sous atmosphèr inerte et ajoute en 10 minutes une solution renf rmant 3,7 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (xy)/5α 10α-époxy 17α-(prop-1-ynyl) str-9(11)-ène 17β-1. On agite pendant une heure à la température ambiante et

verse dans un mélange d'edu froide et de chlorure d'amnour on agite le mélange réactionnel pendant une demi-heure a température ambiante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient à g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 1-1 contenant 1 pour mille de triéthylamine. On isole ainsi 3,15 g de produit que l'on sèche sous un vide de 0,1 mm de mercure vers 60°C. On obtient ainsi le produit recherché α_D = -52° ± 1,5 (c=1% CHCl₃)

Stade B: 178-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) 118 (4-pyridyl) estre 4,9-dien-3-one.

On agite pendant 3 heures à la température ambiante sous atmosphère inerte une solution renfermant 2,9 g du produit prépare au stade A, 14 cm3 de méthanol et 7 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute ensuite une solution renfermant 200 cm3 d'éther et 90 cm3 d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave les extraits avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis l'on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 2,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 6-4. On isole 1,7 g de produit que l'on sèche sous pression de 0,1 mm de mercure pendant 24 heures dont 8 heures à 80°C.

25 On obtient ainsi le produit recherché /a/D = + 30°5+ 1° (c=1% CHCl₃)

De la même manière on a préparé le 17β-hydroxy, 17α(prop-1-ynyl) 11β-(3-pyridyl) estra 4,9-dien 3-one
(/α/_D = +14° c = 1% CHCl₃) et le 17β-hydroxy 17α-(prop-130 y lyl) 11β-(2-pyridyl) estra-4,9-dièn 3-one
/α/_D = -2° c = 1% CHCl₃)

Exemple 2 : *7β-hydroxy 11β/3-(N,N-diméthyl amino) propyl/
17α-(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien 3-one.

Stade A : 11β-/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane
35 diyl bis (oxy)/ 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-en 5α 17β-diol.

On ajoute en 5 minutes à 0°C 12,33 g de complexe diméthyl sulfure bromure cuivreux dans 141 cm3 du chlorure de 3-(N,N-diméthylamino) propyl magnésium, (solution 0,85 M préparée à partir de 42 g de chloro 3-N,N-diméthylamino propane

0057115

Stade B: 17B-hydroxy 11B /3-(N, N-diméthylamino) propyl/17a (prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

On agite à la température ambiante pendant 4 heures sous atmosphère inerte 2,4 g du produit préparé au stade A, 14 cm3 de méthanol et 7 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute 20 ensuite 200 cm3 d'éther isopropylique et 90 cm3 d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite une demi-heure à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche. On concentre à sec sous pression réduite et on obtient 1,8 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chloroforme - méthanol 8 - 2. On obtient ainsi 1,30 g d'un produit que l'on sèche à 30° - 40°C environ sous pression réduite de 0,1 mm de mercure. On obtient ainsi 1,25 g de produit recherché /a/D = - 114° + 2,5° (c=1% CHCl₃).

Exemple 3: 11β-/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl/17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

Stade A: 3,3-éthane-diyl bis(oxy) 11β-/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl/ 17α-(prop-1-ynyl) estra-9-en 5α, 17β-diol.

35

a) magnesien de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromobenzène.

On introduit goutt à goutte en 45 minutes une solution renf rmant 24 g de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromoben-zèn dans 90 cm3 de tétrahydrofurame anhydre. On catalyse la réacti n par additi n de 0,2 cm3 de 1,2-dibromoéthane. L'introduction terminée, on agite encore une heure à 25°C.

On obtient sinsi une solution 0,7% que l'on utilise telle quelle.

b) condensation.

On ajoute la solution préparée précédemment dans une solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulture, tromure cuivreux dans 20 cm3 de tétrahydrofurame. On agite 20 minutes à la température ambiante et ajoute, goutte à goutte, en quelques minutes, 3,7 g du 3,3-/1,2-(éthanediyl bis (oxy)/ 5a, 10a-époxy 17a-(prop-l-ynyl) estr - 9(11)-ene 178-ol dans 50 cm3 de tétrahydrofurame. On agite ensuite pendant une heure sous atmosphère inerte, puis verse le mélange réactionnel dans une solution renfermant 15g de chlorure d'ammonium dans 200 cm3 d'eau glacée. On extrait à l'éther et lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche et concentre sous pression réduite. On obtient ainsi 18,3 g d'une huile que l'on chromatographie sur alumine, élue au chloroforme et obtient ainsi 4,5 g du produit recherché.

 $/\alpha/_{D} = -44^{\circ} \pm 1,5^{\circ} (c=1\% \text{ CHCl}_{3})$

Stade B: 118-/4-(N, N-diméthylamino éthyloxy) phényl/ 178hydroxy 17a-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

On ajoute 9,5 cm3 d'acide chlorhydrique 2N dans une solution renfermant 4,5 g du produit préparé au stade A dans 20 cm3 de méthanol. On maintient la solution sous agitation pendant 2 heures à la température ambiante et ajoute 260 cm3 d'éther et 110 cm3 d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On maintient sous agitation pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On sèche et on concentre à sec sous pression réduite. On obtient 3,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène - méthanol(92,5 - 7,5). On obtient ainsi 1,8 g de produit attendu amorphe.

 $/4/_{D} = + 71^{\circ}$ (c=1% CHCl₃)

Exemple 4: 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylamino phényl) 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one. Stad A: 11β-(4-diméthylamino phényl) 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17α(prop-1-ynyl) estr 9-en-5α,17β-diol.

On ajout une solution renferment 38 mmoles de bro-40 mure d p-diméthylamino phényl magnésium dans du tétrahydromur cuivreux-diméthyl sulfure dans 20 cm3 de *etrany*
ne. On ajoute ensuit 2,45 g de 3,3-/1,2-éthan diyl tis 77
5α, 10α époxy 17α-(prop-1-ynyl) str 9(11) ène 17β-1.

5 solution dans du tétrahydrofuranne. On mainti nt le melante réactionnel sous agitation pendant 10 minutes, on hydrolyse av c 50 cm3 d'une soluti n saturé de chlorur d'ammonium.

On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau et la sèche. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 11 g de produit recherché brut que l'on chromatographie sur silice en éluunt par le mélange cyclohexane -acétate d'éthyle 6 - 40. On obtient ainsi 1,8 g du produit recherché (11β) et 750 mg du produit 11α. On recristallise dans l'éther d'isopropyle et l'acétate d'éthyle

15 F = 210°C /α/D = -66°5 (1% CHCl₃).

Stade B: 17β-hydroxy 11p-(4-diméthylamino phényl) 17α-tprop-1-vnvl) estra-4,9-dien-3-one.

On ajoute 2 cm3 d'une solution d'acide chlorhydrique concentré à une solution renfermant 1,53 g du produit pré20 paré au stade A dans 60 cm3 de méthanol. On agite 30 minutes à la température ambiante, et ajoute 150 cm3 d'éther, puis 50 cm3 d'une solution aqueuse de soude N. On agite le milieu réactionnel pendant 15 minutes et l'on décante, sèche la phase organique. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 1,4 g de produit brut que l'on purifie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7 - 3).On obtient 0,932 g, du produit recherché à F = 150°C /a/D = + 138,5° (c = 0,5% CHCl₃)

Exemple 5: 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) 11β/(4-triméthyl-silyl) phényl/estra-4,9-dien-3-one.

Stade A: 11β/(4-triméthylsilyl)phényl/3,3/1,2-éthanediyl
bis (oxy)/17α-(prop-1-ynyl) estr-9-en-5α, 17β-diol.

On ajoute à - 30°C sous atmosphère inerte dans 45cm3 d'une solution 0,65 M de bromure de 4-triméthylsilyl phényl magnésium dans le tétrahydrofuranne, 200 mg de chlorure cuivreux, puis goutte à goutte, en maintenat la température à -20°C, une solution de 3,3 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/5α, 10α-époxy 17α-éprop-1-ynyl) estr 5,11)-en 17β-ol dans 25 cm3 de tétrahydrofuranne. Après une heure, on hydroly-40 se au moyen d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium,

extrait a 1' ther, s ch et evapore les sound sion réduite. On chromat graphie sur silice en élusne : mélange chlerure de méthylène - acét ne (94 - 6) à 0, 14 de triéthylamine. On isole 2,087 g du produit rech rché que 5 l'en purifie par recristallisation dans l'éth r isopropyly que puis dans l'acétate d'éthyle F = 226°C. /a/p = -60° ± 1,5° (c = 0,9% CHCl₃)

Stade B: 178-hydroxy 17a-(prop-1-ynyl) 118 /(4-trimétnylsilyl)
phenyl/ estra-4,9-dien-3-one.

On ajoute 1,7 g de résine sulfonique Redex dans une solution renfermant 1,68 g du produit préparé au stade A dans 17 cm3 d'alcool à 90° bouillant. On chauffe au reflux pendant 30 minutes, essore la résine, la rince au chlorure de méthylène, et évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend 15 le résidu ainsi obtenu au chlorure de méthylène, sèche et chasse le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant par le mélange benzène-acétate d'éthyle (85 - 15). On obtient ainsi 1,217 g du produit recherché fondant à 212°C.

 $20 /\alpha/D = + 94^{\circ} (c = 0.9% CHCl_3)$

De la même manière, on a préparé le 17β-hydroxy-17α-(prop-1-ynyl) 11β-/(3-triméthylailyl) phényl/ estra-4,9-dien-3-one.

/o/p + 52,5°± 2° (c = 1% CHCl₃)

25 <u>Préparation</u>: 3,3-/1,2- thanediyl bis (oxy)/ 17α-(prop-1-ynyl) estr- 9(11)-en 5,10-époxy 17β-ol.

Stade A: 3,3-/1,2-6then diyl bis (oxy)/ $17\sigma-(prop-1-ynyl)$ estre 5(10) 9(11) - diène $17\beta-ol$.

On refroidit à 0°C, sous agitation, 207 cm3 d'une solu
tion de bromure d'éthyle magnésium dans le tétrahydrofurame à

1,15%, on fait barboter pendant 1 heure 30 minutes à 0°C. du propyne gaz préalablement séché sur chlorure de calcium. On laisse
revenir à la température ambiante et agite encore 1 heure tout en mai
tenant le barbotage. On ajoute ensuite à 20~25°C en une

35 demi-heure, une solution renfermant 30 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ estra 5(10) 9(11)-diène 17-one dans 120 cm3
de tétrahydrofuranne anhydre et une gou+te de triéthylamine
anhydre . On agite à température ambiante pendant 2 heures
et verse dans un mélange d'eau distillée, de chlorure d'ammonium et de glace. On agite et extrait à 1 éther éthylique

la conc ntre sous pr ssion réduit . L' résidu est seabe vide. On obtient 35,25 g du produit r ch rché.

Spectre RMN CDC1, ppm

- 5 0,83 H du methyle en 18
 - 1,85 H du méthyle n c g C CH₃
 - 5,65 H du carbone n 11
 - 4 H de l'éthylène cétal

Stade B: 3,3-/1,2-6thylènedioxy bis (oxy)/ 17α-(prop-1-ynyl 10 estr 9(11)-en 5α, 10α-6poxy 17β-ol.

On introduit sous agitation et barbotage d'azote 30g du produit préparé au stade A dans 150 cm3 de chlorure de méthylène. On refroidit à 0°C puis ajoute en une seule fois 1.8 cm3 de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, puis sous 15 agitation 4,35 cm3 d'eau oxygénée à 85%. On maintient le mélange réactionnel sous agitation et barbotage d'azote à 0°C pendant 72 heures. On verse ensuite la solution réactionnelle dans un mélange renferment 250 g de glace et 500 cm3 de thiosulfate de sodium 0,2%. On agite quelques instants puis 20 extrait au chlorure de méthylène. On lave la p'ase organique à l'eau distillée, la sèche sur sulfate de soude en présence de pyridine puis concentre sous pression réduite. On sèche le résidu sous pression réduite. On obtient 31,6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice, éluant benzène -25 acétate d'éthyle 90 - 10. On obtient ainsi le produit recherché.

Spectre RMN CDC1, ppm

- 0.82 H du méthyle en 18
- 1,83 H du méthyle du radical c = C -CH₃
- 30 6.1 H du carbone en 11
 - 3,92 H du cétal

Exemple 6: 178-éthynyl 17s-hydroxy 118-(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-diène 3-one.

Stade A: 3,3-diméthoxy 5x-17x-hydroxy 11\$-(4-diméthylaminophényl) 17\$-éthynyl estr-9-ène.

On mélange sous gaz inerte 2,8 g de 3,3-diméthoxy 5α-10αépoxy 17β-éthynyl 17α-hydroxy estr-9(11)ène,56 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre et 80 mg de chlorure cuivreux anhydre. On agite pendant 5 minutes à température ambiante puis place dans un bain d'eau glacée et ajoute goutte à goutte 33 cm3 d'une solution 0,95 M d bromur d (4-diméthylamin phényl) magn sium dans le t tranydrofuranne. On lalase elibui. ture ambiante.

20

30

A un suspensi n du compl xe tromure de culvre suit in diméthyl (6.15 g) dans 30 cm3 d tétrahydrofurance anhydro 5 ajoute 63 cm3 de bromur de (4-diméthylemin phényl) mag: " = " d façon à ce que la température reste inférieure à 28,5°, (r laisse pendant 30 minutes sous agitation, puls ajoute goutte a goutte la solution obtenue ci-dessus. On maintient pendant le heures sous agitation à température ambiante, verse dans une 10 solution saturée de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 0,5 pour mille de triéthylamine, obtient 1,28 g de pro-15 duit. On purifie à nouveau ce produit par chromatographie sur silice en éluant au même mélange, et obtient 0,84 g de produit

Stade B: 178-éthynyl 174-hydroxy 119 (4-diméthylaminophényl) estra 4.9-dien-3-one.

On mélange 0,76 g du produit obtenu au stade A avec 15 cm3 de méthanol et 1,6 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant l heure et demie puis verse dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, sèche la phase organique et évapore le solvant. On obtient 0,76 g de produit 25 brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) puis en éluant au mélange éther éthylique-éther de pétrole (3-1). On obtient 0,435 g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'éther isopropylique. F=142° $n = +235.5^{\circ} + 4.5^{\circ}$ (c = 0.45 % chloroforme).

Le produit de départ du stade A a été préparé comme suit : Stade a: 3,3-diméthoxy 17d-hydroxy 176-éthynyl estra 5(10) 9 (11) diène.

On agite pendant 5 minutes à température ambiante un mélange de 16,8 g de 3,3-diméthoxy 178-hydroxy 17e-éthynyl estra 35 5 (10) 9 (11) diène, 175 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre, refroidit 4,35 g de bromure de lithium puis et ajoute 37 cm3 d'une solution 1,35 M de bucyllithium dans l'hexanne. On laisse pendant 30 minutes sous agitation puis aj ute 3,9 cm3 de chlorure de méthane sulfonyle et laisse pen-40 dant 1 heur à -60°C sous agitati n. On verse ensuite dans

seche la phase organiqu , aj ut 2.5 cm3 de pyridine juis empore à sec sous pression réduit à 0°C. On ajoute 75 cm3 de pridine juis empore à sec sous pression réduit à 0°C. On ajoute 75 cm3 de produit à 0°C, on ajoute 75 cm3 de produit à 10°C, on ajoute 75 cm3 de produit attend de restriction o,75 g de nitrate d' rgent. On maintient pendant 18 heures à 30°C, puis p ndant 4 h ur s à température ambient. On verse dans 500 cm3 d'une solution aqueuse demi - saturée de chlorure d'ammonium, contenant 5 g de cyanure de sodium. On agite pendant 30 minutes à 20°C, extrait au chloroforme, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9-1). On obtient 3 g de produit attendu. F ~ 150°C.

15 $/\alpha/_D$ = + 125° ± 2.5° (c = 1% chloroforme). Stade b : 3,3-diméthoxy 5 α -10 α -époxy 17 β -éthynyl 17 α -hydroxy estr-9(11)-ène.

On mélange 2,6 g du produit obtenu au stade a, 12 cm3 de chlorure de méthylène et une goutte de pyridine. On refroidit à 0°C, 20 ajoute 0,12 cm3 d'hexachloroacétone et 0,65 cm3 d'ea. oxygénée (200 volumes). Après une heure sous agitation, on ajoute 13 cm3 de chloroforme puis poursuit l'agitation pendant 18 heures. On verse dans 100 cm3 d'une solution saturée de thiosulfate de sodium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 2,8 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. (Le produit renferme une faible proportion d'époxyde p).

Exemple 7: 17A-hydroxy 17a-phényl 11B(4-diméthylaminophényl)
30 estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A: 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 116-(4 diméthylaminophényl) estr-9-ène 5g-hydroxy 17-one.

a) préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 29 g de tournure de magnésium et 35 50 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On introduit en 2 heures et demie en maintenant la température à 35°C + 5°C, un mélange de 200 g de 4-diméthylamino bromo benzène dans 950 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On obtient ainsi une solution 0,8 M de magnésien attendu.

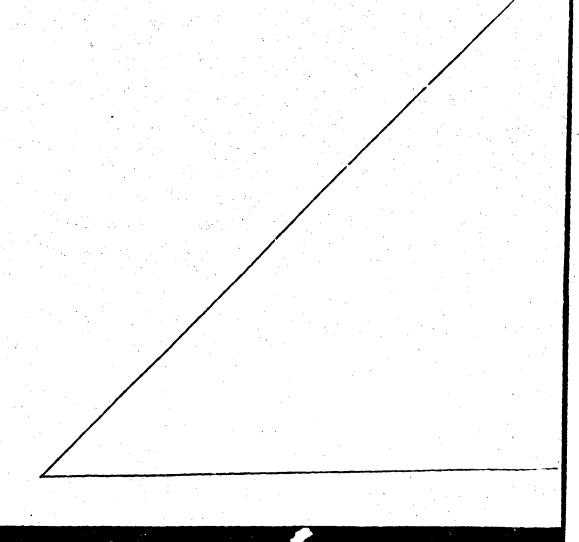
40 b) addition du magnésier.

mill de triéthylamine puis rectiate.l.sc...
le, fond à 215°C.

Stade B: 119-(4-diméthylaminophényl) 178-hydroxy . 19,21-din rchola 4,9,23-trièn-20-yn-3-on .

A av c 300 cm3 d méthanol t 10 cm3 d'acid chlorhydrique . N
On agite pendant 15 minutes à 20°C, ajoute 300 cm3 de chlorie
de méthylène puis 300 cm3 d'une solution aqueuse 0,25M de bicar
bonate de sodium. Après 10 minutes sous agitation, on décarte
10 extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique a
l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 4,5 g de produit at
tendu brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au melange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient après
recristallisation du produit dans l'oxyde de diisopropyle, 2,01 g
15 de produit attendu. F = 185°C.

 $/4/_{D} = +88.5^{\circ} + 1.5^{\circ}$ (c = 1% chloroforme).



Example 9: 113(4-diméthylaminophényl) 17,-methory 1-methory 1-met

On mélange sous gaz inerte 4,5 g de t rt-butylate de

potassium dans 90 cm3 de tétrahydr furann anhydre. Om de 5 la suspension à -10°C puis ajoute, goutte à goutte, 10,6° cm3 de 2-méthyl 1-butèn-3-yne. On agite pendant 15 minutes à -10°C, puis ajoute en 15 minutes, 4,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 45 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On agite pendant 30 minutes à -10°C, puis pendant 4 heures

- 10 à 0,+5°C. On ajoute ensuite 7,5 cm3 d'iodure de méthyle puis maintient pendant 30 minutes sous agitation dans un bain de glace. On verse ensuite le mélange dans 500 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1 N. On agite pendant 30 minutes à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique
- 15 par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

On sèche et évapore le sclvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (95-5). On obtient 2,7 g de produit attendu, que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 105°C.

Exemple 10: 21-chloro 17β-hydroxy 11β(4-diméthylaminophényl) (17α)19-nor pregna-4,9-dièn-20-yn 3-one.

Stade A: 21-chloro 3,3/1,2-éthane dtyl bis (oxy)/
25 11β(4-diméthylaminophényl) (17α)19-nor pregna-9-èn 20-yn 5α,
17β-diol.

Préparation du lithien

On mélange sous gaz inerte 77,5 cm3 d'une solution 1M de butyllithium dans l'hexanne avec 310 cm3 d'éther éthylique 30 anhydre. On refroidit à 0,+5°C et ajoute en 45 minutes une solution de 7 cm3 de trichloréthylène dans 28 cm3 d'éther éthylique anhydre. On agite pendant une heure en laissant revenir la température à 20°C.

Condensation

On refroidit à 0,+5°C le mélange obtenu ci-dessus et y ajoute goutte à goutte, en trente minutes, une solution de 7 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 70 cm3 de tétrahydrofuranne. On agite pendant trente minutes, à 0,+5°C, puis laiss le température rev nir à 20°C, verse l'intement dans

une solution aqueus saturée de chlorure d'ammonism. A extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obti nt d. . . produit brut (F = 220°C) que l'on introduit dans 42,5 cm3 5 d'oxyde de diisopropyle. On agite pendant 30 minutes, essere et obtient 6,38 g de produit attendu. F = 230°C.

On peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène - acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour Par dissolution de ce produit mille de triéthylamine. 10 dans le chlorure de méthylène et addition d'oxyde de diisopropyle, on obtient un produit cristallisé fondant à 240°C. $/\sqrt[4]{}_{D} = -83.5^{\circ} \pm 1.5^{\circ} (c = 1 \% \text{ chloroforme}).$

Stade B: 21-chloro 178-hydroxy 118(4-diméthylaminophényl) (17α)19-nor pregna-4,9-dièn-20-yn 3-one.

On mélange sous gaz inerte 6,38 g du produit obtenu au stade précédent et 191,4 cm3 d'éthanol à 95%. On ajoute 15 cm3 d'acide chlorhydrique 2N, agite pendant 1 heure, ajoute 300 cm3 de chlorure de méthylène puis 200 cm3 d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait au chlorure 20 de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 6 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 3,95g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle. F = 240°C. $/4/_D = +111$ ° + 2° (c = 1% chloroforme).

25 Exemple 11: N-oxyde du 21-chloro 17β-hydroxy 11β-(4-diméthyleminophényl) (174) 19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,2 g du produit obtenu à l'exemple 10 dans 24 cm3 de chlorure de méthylène. On refroidit à 0,+5°C et ajoute un mélange de 0,54 g d'acide métachloroperben-30 zolque (à 85%) dans 10,8 cm3 de chlorure de méthylòna. On agite 0,2N de thiopendant 1 heurs à 0,+5°C, verse dans une solution sulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 35 1,3 g de produit brut. On purifie ce produit par chromatographie

sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (7-3). On obtient 1,15 q de produit attendu.

 $M_D = +47.5^{\circ} + 2.5^{\circ} (c = 0.7\% \text{ chl roforme}).$

Exemple 12 N-oxyde du 21-chloro 9d-10d-époxy 178 hydroxy 118-40 (4-diméthylaminophényl) (17%) 19-nor pregn-4-èn-20-yn-3-one.

On dirsout 1,18 g d produit obtent à l'exemple 1 ions 23,6 cm3 de chlorure de méthylèn , refroidit à 0.55 et intre en 15 minutes un mélange d 1,17 g d'acide métachloroperherz que (à 85%) dans 23 ,4 cm3 de ch! rure de méthylèn . On agite 5 pendant 2 heures à 20°C, ajoute à nouveau 0,117 g d'acide méta chloroperbenzolque, agite encore pendant 1 heure, verse le mélange dans une solution 0,2N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueus: Saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèlo che et évapore à sec. On obtient 1,14 g de produit brut. F = 220°C.

On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient l g de produit attendu. $F = 270 \, ^{\circ}C$.

15 /d/_D = +39,5° ± 2,5° (c = 0,5% chloroforme).

Exemple 13: 21-chloro 9d-10d-époxy 17β-hydroxy 11β-(4-diméthyl-aminophényl) (17-6) 19-nor pregn-4-èn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 0,63 g du produit obtenu à l'exemple 12 avec 6,3 cm3 d'acide acétique. On ajoute 0,34 g de triphé20 nylphosphine, agite pendant 45 minutes à température ambiante, verse dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 0,9 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On recristal25 lise le produit ainsi obtenu dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient 0,346 g de produit attendu. F = 265°C.

 $/\propto/_D = +45^\circ + 2^\circ$ (c = 0,8% chloroforme).

Exemple 14: 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 21-phényl
30 (17α) 19-nor-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

Stade A: 21-phényl 3,3-/1,2-éthane divl bis (cxy)/116-(4-diméthylamino phényl) 5x-176-dihydroxy (17x)19-nor-pregn-9-èn-20-yne.

On mélange sous gaz inerte 4,17 g de terbutylate de potassium dans 83 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On agite pendant 35 5 minutes puis refroidit à -10°C et ajoute goutte à goutte 4,5cm3 de phényl acétylène. On agite la suspension pendant 5 minutes puis ajoute goutte à goutte à -10°C, une solution de 4,17 g de produit obtenu au stade A de l'exempl 7 dans 41 cm3 de tétrahydrofurann anhydr. A la fin d l'introduction, on amène la tem-40 pérature à 0°C, puis après 1 heure on v rse le mélange dans une

soluti n saturée de chlorure d'ammonium. On extrei ... lave la phase rg niqu à l'aide d'une solution a meuse d chi rur de sodium, sèche, concentre à sec ethaltere d de produit que l' n chromatographie sur silice in (luant) 5 lange chlorure de méthylène-acétone (95-5). On obtien 3 de produit attendu. F = 168°C.

 $/\alpha/_{D} = -119.5^{\circ} + 2^{\circ} (c = 1* chloroforme).$

Stade B: 178-hydroxy 114-(4-diméthylaminophényl) 21-phény. 19-nor-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

On dissout 3,49 g de produit obtenu comme décrit au stade précédent, dans 68 cm3 de méthanol puis ajoute 6,3 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. Après 30 minutes sous agitation, on verse dans un mélange de 180 cm3 d'éther éthylique et 90 cm3 d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, dé-15 cante, extrait à l'éther, lave les phases organiques avec une solution 0.25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche, évapore le solvant et obtient 4,35 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone 20 (95-5). On obtient 2,13 g de produit attendu, après cristallisation dans l'éther isopropylique. $/\alpha/_D$ = +22.5° \pm 1° (c = 1% chloroforme). Exemple 15: 178-hvdroxy 118-(4-direthylaminophenyl) 174-(propa-1,2-diényl) estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A: 118-(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis 25 (oxy) / 17a-(propa-1.2-diényl) estr -9-èn-5a-176-diol et 116-(4diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 174-(prop-2-ynyl) estr -9-èn-5g-176-diol.

Préparation du lithien.

Dans 50 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre à 0,+5°C, on fait barboter de l'Allène jusqu'à absorption de 2,1 g. On refroidit - à -70°C et ajoute en 15 minutes 23,9 cm3 d'une solution 1,3M de butyllithium dans l'hexanne. On agite le mélange obtenu pendant 15 minutes à -70°C.

Condensation

35

10

A la solution de lithien obtenue ci-dessus, on ajoute à -70°C en 25 minutes une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 35 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On agit pendant 1 heur à -70°C, v rse lentement dans un soluti n aqu use seturée glacée, de chlorure d'ammonium. On extrait 40 à l'éth r, lav la phase organiqu avec une solution saturée de

chlorure d sodium, sech t évapore le solvant un consider de groduit que l'on chromatographie sur solice en que un mélange éth r de pétrol -acétat d'éthyle (1-1) A 1; mille de triéthylamin. On isole ainsi :

5 a) 1,73 g d'isomère 176-(pr pa-1,2-diényl)

 $F = 178 \, ^{\circ}\text{C}$. /eV_D = -32° ± 2° (c = 0.7% chloroforme):

b) 1,5 g d'isomère 17 (prop-2-ynyl)

 $F = 150 \,^{\circ}\text{C}$, $/eV_D = -15 \,^{\circ} \pm 2 \,^{\circ}$ (c = 0,9% chloroforme).

Stade B: 170-hydroxy 110-(4-diméthylaminophényl) 17c-(propa-1.2-

10 diényl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,73 g d'isomère 1%-(propa-1,2-dienyl) obtenu au stade A, 51,8 cm3 d'éthanol à 95% et 3,5 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm3 de chlorure de méthylène puis 50 cm3 d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium; on décante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,51 g de produit que l'on dissout dans 10 cm3 de chlorure de méthylène à chaud. On y ajoute 15 cm3 d'éther isopropylique, concentre et laisse au repos. On isole ainsi 1,23 g de produit attendu que l'on cristallise à nouveau dans le mélange chlorure de méthylène- éther isopropylique. On obtient finale-

ment 1.11 g de produit attendu. $F = 228 ^{\circ}C$. $/\alpha/_{D} = +139.5^{\circ} + 3^{\circ}$ (c = 0.8% chloroforme).

Exemple 16: 173-hydroxy 118-(4-diméthylaminophényl) 17s-(prop-25 2-ynyl) estra-4.9-dièn-3-one.

On mélange 0,94 g d'isomère 176-(prop-2-ynyl) obtenu au stade A de l'exemple 15, 28,2 cm3 d'éthanol à 95% et 2 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm3 de chlorure de méthylène et 50 cm3 d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium, agite pendant 5 minutes, décante et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient ainsi 0,42 g de produit atten-

| = +143° + 3° (c = 0.8% chloroforme).

Exemple 17: 17α-éthynyl 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl,
strs 4,9-dièn-3-one.

Stade A: 176-cyano 116-(4-diméthylaminoph'nyl) 3,3-/1,2-ethane diyl bis (oxy)/ 17a-(triméthyl silyloxy) estr-9-en-5a-ol.

On ajout sous gaz inert à température ami antisuspension de 2,05 g d compl x bromure de cuivre- manie, sulfure dans 10 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre une solution de 18 m/moles de bromur de (4-diméthylaminophényl) magnésium 5 dans le tétrahydrofurann anhydre, puis n agite pendant . minutes et ajoute 20 cm3 de triéthylamine anhydre. On ajoure nsuite 0,95 g de 178-cyano 174-(triméthyl silyloxy) 3,3-/1.2éthane diyl bis (oxy) / 5 104-époxy estr-9-(11) ène en solution dans le tétrahydrofuranne anhydre, agite pendant 15 heures 10 à température ambiante, verse dans 50 cm3 d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le soivant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (8-2). On obtient 1,1 g de produit at-15 tendu que l'on recristallise dans l'éther isopropylique. $F = 247 \, ^{\circ}C$

 $/d/_{D} = -12.5^{\circ}$ (c = 1% chloroforme).

Stade B: 17<-éthynyl 3,3-/éthane diyl bis (ory)/ 11\beta-(4-dimé-thylaminophényl) estr-9-èn-5<-17\beta-diol.

- A 0,8 g de produit obtenu au stade A dans 8 cm3 d'éthylène diamine, on ajoute 1 g de complexe acétylure de lithium éthylène diamine, puis maintient sous agitation et sous gaz inerte à ~ 50°C pendant 1 heure et demie. On refroidit à 20°C puis verse dans une solution de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther et au 25 chlorure de méthylène. On sèche la phase organ que et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), recristallise le produit obtenu dans l'éther isopropylique et obtient 0,43 g de produit attendu. F = 199°C.
- 30 /d/D = -43° + 1,5° (c = 1% chloroforme).

 Stade C: 17 éthynyl 173-hydroxy 118-(4-diméthylaminophényl)
 estra-4,9-dièn-3-one.

A une solution de 0,25 g de produit obtenu au stade B, dans 6 cm3 de méthanol, on ajoute 1 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On 35 agite pendant 40 minutes à 20°C, verse dans de l'eau contenant 2,5 cm3 d'hydroxyde de sodium 1N, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silic en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), et obtient 0,25 g de produit attendu.

40 Analyse: C₂₈ H₃₃ NO₂ (415,54)

Calculé : C% 80,92 H% 8,00 : 3,3"

Trouv : 80,7 8,1 3,1

Exemple 18: 17s-4thynyl 176-hydroxy 116-(4-dimethylar : estra 4.9-dien-3-one.

5 Stade A : 118-(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane d:yl m.s (oxy)/5g-178-dihydroxy 17g-éthynyl estr-9-ène.

On dissout sous gar inerte 6 g de produit obtenu au stade. A de l'exemple 7, dans 180 cm3 de tétrahydrofuranne, puis a outte 12,25 g du complexe acétilure de lithium-éthylene dia e.

- 10 On porte la température à 55°C, agite pendant 4 heures, refroidit, puis verse dans 600 cm3 d'une solution saturée glacée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, seche et évapore le solvant. On purifie le résidu obtenu par chromato-
- 15 graphie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine et obtient 4,5 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans le mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. F = 202°C.

 $/d/_{D} = -47.5^{\circ} + 1.5^{\circ} (c = 1* chloroforme)$

20 Stade B: 174-ethynyl 178-hydroxy 116-(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 2 g du produit obtenu au stade A dans 50 cm3 d'éthanol à 95%. On ajoute à la suspension 5 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation pendant 1 heure à 20°C, 25 ajoute 100 cm3 d'éther éthylique puis 100 cm3 d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et isole 1,52 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans l'oxyde de diisopropyle.

F = 172°C.

 $/k/_{D}^{20} = +182^{\circ} + 2.5^{\circ} (c = 1^{\circ} \text{ chloroforme}).$

Exemple 19: 178-hydroxy 118-(3-diméthylaminophényl) 17-(prop-

35 1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A: 116-(3-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17x-(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5x-176-diol.

Préparati n du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 1,46 g d magnésium et 5 cm3 de tetra-40 hydrofurann anhydre. On introduit en 45 minutes en maintenant la température v rs 50°C, 10 g de métapromodiméthylogie.

45 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. (La réaction a été ancie, par addition de dibromométhane). On maintient pendant i heure sous agitati n t obtient une solution 0,95 M du magnésien at tendu.

Condensation

On mélange sous gaz inerte 3,7 g de 3,3-/1,2-éthylene d.oxy bis (oxy)/ 17%-(prop-1-ynyl) estr-9 (11) èn-5%-10%-époxy 17%-ol. 74 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre et 99 mg de chlorure cui10 vreux. On refroidit à 0,+5°C, puis ajoute en 30 minutes 42,2 cm3 de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite pendant 30 minutes à 0,+5°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche 15 et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 3,5 g de produit attendu. F = 262°C.

 $/\alpha/_{D} = -64^{\circ} + 1.5^{\circ}$ (c = 1% chloroforme).

On isole également 0,66 g de l'isumère 580H correspondant.

F = 210°C. /c/D = +32,5° + 1° (c = 0,8% chloroforme).

Stade B : 178-hydroxy 118-(3-diméthyaminophényl) 17d-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gas inerte 3,3 g du produit obtenu au stade 25 A avec 100 cm3 de méthanol, refroidit à 0,+5°C et ajoute 10cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure à 0,+5°C, ajoute 200 cm3 d'oxyde de diéthyle, puis 200 cm3 d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique 30 avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 3 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3). On isole 1,43 g de produit attendu amorphe.

 $/\kappa/_{D} = +43^{\circ} + 2.5^{\circ} \text{ (c = 1% chloroforme)}.$

35 Exemple 20: N-oxyde de 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)
17κ-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1,5 g de produit obtenu à l'exe.ple 4, avec 30 cm3 d chlorure d méthylène. On refroidit à 0,+5°C et ajout en 10 minut s une solution d 0,71 g d'acide métachloroperbanzoIqu 40 (à 85%) dans 14,2 cm3 de chlorur de méthylène. On agite à 0,+5°C

pendant 1 heure. v rse dans 10° cm² une solution 6 dans sulfate de sodium, décante, extrait au chlo une se motival lave la phase organique avec une solution 0.5 M de 1. - 1. de sodium, sèche et évapor le solvant. On dissout e 100 dans 20 cm3 de chlorure de méthylène et ajoute 20 cm3 de de disopropyle. On amorce la cristallisation, laisse au 100 essore les cristaux formés et les sèche. On obtient 1 4 u 100 produit attendu. F= 210°C.

 $|dU_{\rm D}| = +73.5^{\circ} + 2^{\circ} (c = 18 \text{ chloroforme}).$

10 Exemple 21 : 11β-(4-diméthylaminophényl) 17β-hydroxy estra 4.3 dièn-3-one.

On mélange) g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 20 cm3 de tétrahydrofuranne à 10% d'eau. Après dissolution, on ajoute 106 mg de borohydrure de sodium, agite pendant 15 1 heure, verse dans 200 cm3 d'eau, extrait au chlorure de métry-lène, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 1.3 q de produit 5%-17\$-dihydroxy.

On introduit 0.63 g de produit obtenu c'-dessus dans un mélange de 12 cm3 de méthanol et 2.4 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure 30 à température ambiante, verse dans une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le 25 résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4). On triture le résidu dans l'éther de pétrole, l'essore et obtient 0.38 g de produit attendu. F = 130°C.

Exemple 22: 176-hydroxy 116-(4-diméthylaminophényl) 17m-(prop-30 2-ényl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A: 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/113-(4-diméthylamino-phényl) 174-(prop-2-ényl) estr-9-ène 54-173-diol.

Dans 55,5 cm3 d'une solution 0,7 M de bromure d'allyl magnésium dans l'éther, on introduit sous gaz inerte à 20°Cen 15
35 minutes, une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de
l'exemple 7 dans 35 cm3 de tétrahydrofuranne. On agite à 20°C
pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de
chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique
avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche
40 et évapore le solvant. On dissout 1 résidu obtenu dans 10 cm3

de chlorure de méthylèn. On y a soute 1º cm3 d kyde propyle, concentre, puis laiss au r pos. On esser les taux formés, les rince à 1' xyde de disopropyle. Les series bijent 2,76 g d produit attendu. F = 198°C.

5 Analyse : C₃₁ H₄₃ NO₄ (493,69)

Calculé: C% 74.42 H% 8,78 N% 2,83

Trouvé : 74,0 8,7 2.9

Stade B: 17 -hydroxy 116-(4-diméthylaminophényl) 12c-(prop--ényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On met en suspension 2,2 g du produit obtenu au stade A dans 66 cm3 de méthanol, puis ajoute 4,5 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 132 cm3 d'o-xyde de diéthyle, puis 132 cm3 d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle,

lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), reprend le produit obtenu dans un mélange de 15 cm3 d'oxyde de disopropyle et 7,5 cm3 de chlorure de méthylène, concentre puis

20 laisse au repos. On essore et rince à l'oxyde de diisopropyle
les cristaux obtenus, et obtient 1,365 g de produit attendu.
F = 182°C.

 $|\alpha|_{D} = +206,5^{\circ} + 3^{\circ} \text{ (c = 1* chloreforme)}.$

Exemple 23: 178-hydroxy 118-/4-(N.N-diméthylaminométhyl) phényl/

25 17«-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A: 3.3-/1.2-éthane diyl bis (oxy)/11\beta-/4-(N.N-diméthyl-aminométhyl) phényl/17d-(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5.-17\beta-diol. Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 5,5 g de magnésium et 10 cm3

de tétrahydrofuranne anhydre. On introduit en 1 heure 30 mirutes en maintenant
la température à+45%50°C, 42,8 g de 4-(N,N-diméthyaminométhyl) bromobenzène dans
190 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. La réaction a été amorcée
par addition de dibromoéthane. Après la fin d'introduction, on
maintient sous agitation pendant 1 heure. On obtient ainsi la
solution de magnésien attendue 0,85 M.

Addition sur l'époxyde.

On mélange sous gaz inerte 10 g de 3, -/1, 2-éthane diyl bis (oxy) / 17%-(prop-1-ynyl) estr-9,(11)-èn-5%-10%-époxy 17/2-ol, 200 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre et 0,27 g de chlorure cuivreux. On refroidit à 0,+5°C et introduit en 1 heur 127 cm3 de

la solution de magnésien préparée ci-d saux On igité.

15 minutes, v rae dans un solution aqueuse sauurce de la d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique est solution aqueuse saturé de chlorure de sodium, a che et ex-

- 5 r l solvant. On chromatographie l résidu sur silice et el ant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 10,1 g de produit que l'or cristallise par dissolution dans le chlorure de méthylène et addition de quelques cm3 de méthanol puis d'oxyde de dissopro-
- pyle. Après concentration et maintien au repos pendant 6 heures, on essore le produit obtenu et obtient 7,37 g de produit attendu. F = 186°C.

 $/ \propto /_D = -63^{\circ} + 2.5^{\circ}$ (c = 0.5% chloroforme).

Stade B: 174-hydroxy 116-/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/

15 174-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 7,37 g du produit obtenu au stade A dans 147,4 cm3 de méthanel et 15 cm3 à acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 300 c i d'oxyde de diéthyle et 300 cm3 d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On recristallise le produit obtenu en le dissolvant dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et de chlorure de méthylène, puis en concentrant la solution et

25 en laissant au repos. On essore et sèche les cristaux formés. On obtient ainsi 3,74 g de produit attendu. F = 190°C. $/oU_D = +84,5$ ° + 2° (c = 0,8% chloroforme).

Exemple 24: 176-hydroxy 116-(4-pyrrolidinyl phényl) 17-(-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

30 Stade A: 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/11\$-(4-pyrrolidiny1 phényl) 174-(prop-1-ynyl) estr - 9-èn- 5a-17\$-diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4 g de magnésium et 10 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On introduit en 1 heure en maintenant 35 la température à 45-50°C, 34 g de 4-pyrrolidinyl bromo benzène dans 140 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. On obt ent ainsi une soluti n 1 M de magnésien attendu.

C ndensation sur l'époxyde.

40 On mélang s us gaz inert 8 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis

(cxy)/5x-10x-epoxy 17x-(prop-1-ynyl) str-9 11:

160 cm3 d tétrahydrofurann arhydre et 216 mg de circum:

vreux. On refreidit à 0,+5°C et introduit en 1 heure 30 minute 86,4 cm3 de la solution de magnésien préparée ci dessus une aque 5 te pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée :

chlorure d'ammonium. extrait à l'oxyde de diéthyle lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de monium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient ainsi 8,3 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique.

F = 185°C.

15 /d/_D = -67° + 1,5° (c = 1* chloroforme).

Stade B : 174-hydroxy 113-(4-pyrrolidinylphényl) 174-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

on dissout 6,4 g de produitobtenu au stade A dans 178 cm3 de méthanol puis ajoute 13 cm3 d'acide c'lorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, puis ajoute 256 cm3 d'oxyde de diéthyle et 256 cm3 d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 5,25 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. F = 190°C.

 $|\alpha|_D = +120^{\circ} + 2.5^{\circ}$ (c = 1.2% chloroforme). Exemple 25 : 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) 17α -éthényl estra 4.9-dièn-3-one.

Stade A: 3.3-/1.2-éthane divl bis $(oxy)/11\beta-(4$ -diméthylamino-phényl) 17α -éthényl estr-9-èn-5 α -17 β -diol.

On mélange 3 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 17 avec 60 cm3 de pyridine anhydre et ajoute 0,6 g de palladium à 5% sur carbonate de calcium. On fait passer un courant d'hydrogène dans l mélang à température ambiante pendant l heure. On ssore l catalyseur, évapore le filtrat à s c, repr nd le résidu du au toluène t évapore de nouveau à sec. On obtient ainsi 2,94 g

de produit att ndu, utilisé t l quel pour le surve de la thèse. F = 181°C. L produit peut être r cristallise de milange chlorur de méthylèn -oxyd de diisopropyle. F = 1/00/p = -6,5° ± 2° (c = 0,7% chloroforme).

5 Stade B: 176 hydroxy 116-(4-diméthylaminophényl) 17g-éthenyl estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 2,94 g du produit obtenu au stade à avec 60 cm3 de méthanol puis ajoute 6,2 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On agite la solution à 20°C pendant 1 heure, ajoute 120 cm3 d'éther et 120 cm3 d'une solution aqueuse à 0,25 M de bicarbonate de sodium, maintient sous agitation pendant 10 minutes, décante et extrait à l'éther. On lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On secte et évapore le solvant. On obtient 2,65 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acetate d'éthyle (7-3) puis que l'on cristallise dans un mélange oxyde de disopropyle-chlorure de méthylène. On obtient finalement 1,51 g de produit attendu. F = 150°C.

20 /d/D = +243° + 3° (c = 0.8% chloroforme).

Exemple 26 : 173-hydroxy 118-(4-diéthylaminophenyl) 17d-(prop-1-ynyl) estra 4.9-dièn-3-one.

Stade A : 3.3-(1.2-4thane divi. big (cm)) / 110 /4 diéthylaminophenyl)

Stade A: 3.3-/1.2-éthane diyl bis (oxy)/116-(4-diéthylamino-phényl) 174-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 54-176-diol.

25 Formation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 3,9 g de magnésium dans 10 cm2 de tétrahydrofuranne. On ajoute goutte à goutte 34,2 g de 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène dans 110 cm3 de tétrahydrofuranne en maintenant la température à environ 35°C. On obtient une solution 30 1M du magnésien attendu.

Condensation.

On dissout 7,4 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/5 = 10 = 6poxy 17 (prop-1-ynyl) estr-9 (11) ène 17\$-ol dans 150 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On ajoute 0,25 g de chlorure cuivreux.

35 On agite à 0,+5°C sous gaz inerte et ajoute lentement 80 cm3 de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On maintient pendant 17 heures sous agitation à 20°C, verse cans une solution aqueus de chlorur d'ammonium, extrait à l'éth r, lav la phase rganiqu avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium.

40 sèch t évapor l solvant. On empât le résidu à l'éth r de

pétrole puis le traite au charbon actif dans l'éther et cristallise dans l'éther isopr pyliqu. On obtient aller 4 ; produit att ndu.

 $/\alpha/D = -61^{\circ} \pm 2.5^{\circ} (c = 0.71 \text{ chlor forme}).$

5 Stade B: 176-hydroxy 11A-(4-diethylaminophenyi) 17x-(prop 1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

A une solution de 3,12 g de produit obtenu au stade A dens 45 cm3 de méthanol, on ajoute 8 cm3 d'acide chlorhydrique 2N et agite à 20°C sous gaz inerte pendant 45 minutes. On verse 10 dans l'eau, neutralise par addition d'hydroxyde de sodium 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 1,34 g de produit attendu.

 $15 / d/_D = +144.5^{\circ} + 3^{\circ} (c = 0.8% \text{ chloroforme})$

Analyse : C₃₁ H₃₉NO₂ (457,63)

Calculé: Cx 81,36 Hx 8,59 Nx 3,06

Trouvé : 81,7 8,8 2,09

Le 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène utilisé au départ du 20 stade A a été préparé comme suit.

A une solution de 86 g de N.N-diéthylaniline dans 400 cm3 d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte 93 g de brome. Après la fin de l'introduction, on verse dans un mélange eau-glace, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, la sèche et évapore le solvant. On obtient 125 g de produit attendu. Eb:0,6 = 97°C.

Exemple 27: 176-hydroxy 116-/4-/méthyl(3-méthylbutyl)amino/phényl/ 176(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

30 Stade A: 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11β-/4-/méthyl(3-méthyl butyl) amino/ phényl/ 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α-17β-diol. Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4,12 g de magnésium et 10 cm3 de tétrahydrofuranne. On introduit quelques cm3 de N-méthyl N-(3-mé-35 thylbutyl) 4-bromo benzènamine en solution dans le tétrahydrofuranne et amorce la réaction par addition de 0,2 cm3 de 1,2-dibromoéthane. On ajoute ensuite en 40 minutes le reste de la solution d N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzènamine dans le tétrahydrofurann anhydr (32,6 g dans 90 cm3). On laisse ensuite revenir à tempétature ambiante puis maintient sous agi-

tation pendant 1 h ur . On obt1 ht ains1 une solution magnésien att ndu.

Condensation.

On mélange 8 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5- - époxy 17%-(pr p-1-ynyl) estr-9 (11) èn 17\$-ol avec 90 cm 3 de tétrahydrofuranne anhydre et 3,77 g de chlorure culvreux. In agite pendant 20 minutes à +5°C sous gas inerte, puis ajoute 100 cm3 de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On verse ensuite le mélange dans une solution aqueuse de chlorure d'armonium, extrait à l'éther additionné de triéthylamine puis au chlorure de méthylène additionné de triéthylamine. On lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 31,2 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. On peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone-triéthylamine (96,5-4,5-0,5).

 $/eV_D = -59,5^{\circ} + 2,5^{\circ}$ (c = 0,7% chloroforme).

Stade B : 17β -hydroxy 11β -/4-/méthyl (3-méthylbu-yl) amino/

20 phényl/ 174-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 26 g de produit obtenu au stade A dans 200 cm3 de méthanol puis ajoute 52 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. Après 1 heure sous agitation, on verse le mélange dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, puis au 25 chlorure de méthylène, lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (92-8) et obtient 3,23 g de produit attendu.

30 $/\alpha C_D = +125^{\circ} + 3.5^{\circ}$ (c = 0.6% chloroforme).

Analyse : C33 H43 NO2 (485,71)

Calculé: Cx 81,6 Hx 8,92 Nx 2,88

Trouvé : 81,4 9,0 2,7

L'amine utilisée au départ du stade A a été préparé comme 35 suit.

Stade a : N-méthyl N-(3-méthylbutyl) aniline.

On mélange 86 g de N-méthyl aniline, 500 cm3 de benzène anhydr t 81 g d triéthylamine anhydre. On ajoute goutte à goutte 121 g de bromure d'isoamyle, port au reflux pendant 40 100 heures. On filtre 1 mélange, lave le filtrat à l'eau, sèche

et évapore le solvant. On distille le residu et distille produit att ndu. Eb 18 = 132°C.

Stad b: N-methyl N-(3-methylbutyl) 4-bromo and the

On mélange 64 g de produit obtenu au stade a avec (
5 d'acide acétique, puis ajout goutt à goutt en l'heure
environ 15°C,58 g de brone en solution dans 60 cm3 d'acide acetique. On porte la température à 80°C, agite pendant 8 heures
verse ensuite dans l'eau glacée, extrait au chlorure de methylène, lave la phase organique avec une solution de bicarbonate
10 de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille
le résidu et obtient 70 g de produit attendu. Eb 0,5 = 119°C.

Exemple 28 : 176-hydroxy 116-/4-(N,N-diméthylaminoéthylthio)
phényl/ 176-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A: 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/116-/4-(N,N-dimethyl
aminoéthylthio) phényl/17x-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5x-173-diol
Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 2 g de magnésium et 15 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On introduit ensuate en 45 minutes en laissant la température s'élever jusqu'à 56°C une solution de 20 g de 4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) 1-bromo benzène dans 40 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On a amorcé la réaction par addition de 1,2-dibromoéthane. On laisse ensuite revenir à 20°C puis maintient sous agitation pendant 45 minutes sous gaz inerte. On obtient ainsi une solution 1,05 M du magnésien attendu. 25 Condensation.

On refroidit à -20°C sous gaz inerte 38 cm3 de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On y ajoute 1,730 g de chlorure cuivreux, maintient sous agitation pendant 20 minutes puis ajoute 5 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/56-106-époxy 176-(prop-30 1-ynyl) estr-9 (11) èn 176-ol dans 50 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On maintient à 20°C sous gaz inerte pendant 2 heures 45 minutes. On verse le mélange dans 600 cm3 d'eau glacée, contenant 60 g de chlorure d'ammonium. On maintient sous agitation pendant 45 minutes, décante, extrait la phase aqueuse par de 1'oxyde de diéthyleadditionné de triéthylamine, lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chi-matographie le r'sidu sur alumine en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5) et obtient 10,3 g de produit attendu.

40 Spectr IR.

Absorption & 3600 cm⁻¹ (OH), 2740 cm⁻¹ (CEC) (CEC)

Stade A avec 72 cm3 de méthanol puis ajoute 20,6 cm3 d'azide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation à 20°C pendant l'heure 15 minutes, neutralise par addition d'une solution aquelles saturée de bicarbonate de sodium, ajoute 200 cm3 d'oxyde de diestique, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave les phases or ganiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec. On chromatographie le residu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) et obtient 3 g de produit attendu que l'on cristallise par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. F = 145°C.

L'amine utilisée au départ du stade A a été préparée comme suit.

On dissout 20 g de soude en pastillesdan: 500 cm3 d'éthanoi.

20 On dissout par ailleurs 23,5 g de chlorhydrate de chloroéthyldiméthylamine dans 75 cm3 d'éthanol, puis ajoute 160 cm3 de la solution de soude préparée ci-dessus. On dissout par ailleurs 30 g de parabromothiophénol dans 100 cm3 d'éthanol puis ajoute 160 cm3 de la solution de soude préparée ci-dessus. On ajoute ensuite en 25 2 minutes à 20°C, la solution d'amine préparée ci-dessus. On porte au reflux pendant 3 heures, évapore le solvant, ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,1 % de soude puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 35,5 g de 30 produit attendu. Eb 0,1 = 110°C.

Exemple 29: 118-(4-diméthylaminophényl) 178-hydroxy 21-(trime-thylsilyl) (176) 19-nor pregna 4.9-dièn-20-yn-3-one.

Stade A: 118-(4-diméthylaminophényl) 3.3-/1.2-éthane diyl bis (oxy)/21-(triméthylsilyl) (176) 19-nor progn-9-èn-20-yn 56-35 178-diol.

On mélange sous gaz inerte 13 cm3 d'un; solution 1,6M de bromure d'éthyl magnésium dans le tétrahydrofuranne, avec 13 cm3 d tétrahydr furanne anhydre. On agit pendant 5 minutes à 0,+5°C puis ajout g utt à goutte 3,4 cm3 de triméthylbilyl acetylène.

40 On laisse remont r la température à 20°C et poursuit l'agitation

pendant 20 minutes, puis introduit coutre à goutre de 1,12 g du produit obtenu au stade A de l'exemple dans de tétrahydr furanne anhydre. On maiti nt pendant de neure température ambiant sous agitation, y re dans une solut.

5 aqueus de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes de méthylène, lave la pérature ambiante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acetate 10 d'éthyle (6-4) et obtient 680 mg de produit attendu.

 $|x|_{D} = -76.5^{\circ} + 3^{\circ} (c = 0.5^{\circ} \text{ chlororome}).$

Stade B: 116-(4-dimethylaminophenyl) 176-hydroxy 21-(trimethyl-silyl) (176) 19-nor pregna 4.9-dien-20-yn-3-one.

On mélange 562 mg du produit obtenu au stade A avec 15 cm3
15 de méthanol et 1 cm3 d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation à température ambiante pandant 40 minutes, verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatogra-

20 phie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétroleacétate d'éthyle (6-4) et obtient 364 mg de produit attendu.

 $/x/_D = +97.5^{\circ} + 3^{\circ} (c = 0.35% \text{ chloroforme}).$

Analyse : C₃₁ H₄₁ NO₂Si (487,76)

Calculé: Cx 76,33 Hx 8,47 Nx 2,87

25 Trouvé : 76,4 8,7 2,8

Exemple 30: N-oxyde de 17\beta-hydroxy 11\beta-/4-(N, N-diméthylaminomé-thyl) phényl/ 17\alpha-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 1,4 g de produit obtenu à l'exemple 23 dans 28 cm3 de chlorure de méthylène puis introduit en 15 minutes à 30 0,+5°C une solution de 0,64 g d'acide métachloroperbenzolque dans 12,8 cm3 de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0,+5°C puis verse dans une solution aqueuse 0,2N de thiosulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène. lave par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore 35 à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1,28 g de produit attendu que l'on dissout dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. On essore les cristaux formés, les sèche t obtient 1,075 g d produit attendu. F = 215°C.

40 $/\alpha/_{D}$ = +74,5° + 2,5° (c = 0,7% chloroforme).

Exemple 31 : Hémifumarate du 176- hydrox: 114-/4-/N.N. aminométhyl) phényl/ 176- (prop-1-ynyl) estra 4.9-dier 1975

On mélenge 1,44 g du produit obtenu à l'exemple : 12-2,88 cm3 d'éthanol puis ajoute un mélange d 0.378 g d'ac.d-5 fumarique dans 4,54 cm3 d'éthanol. On agit la suspension perdant 30 minutes à 60°C, laisse la température revenir à 20°C et maintient sous agitation. On évapore le solvant, reprend le résidu à l'éther, essore, sèche et obtient 1,70 g de produit attendu. F = 160°C.

10 $/\alpha t/_D = +70.5^{\circ} + 2.5^{\circ}$ (c = 0.8% chloroforme).

Exemple 32: 178-hydroxy 118-/4-(N.N-dipropylamino) phényl/ 174-(prop-1-ynyl) estre 4.9-dièn-3-one.

Stade A: 3,3-/1.2-éthane divl bis (oxy)/116-/4-(N,N-dipropyl-amino) phényl/17a-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5a-178-diol.

15 Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 5 g de magnésium avec 15 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution de 52 g de 4-bromo N.N-dipropylaniline dans 110 cm3 de tétrahydrofuranne en maintenant la température à :0°C. On obtient 20 ainsi une solution 1,1 M de magnésien attendu.

Condensation.

On mélange sous gaz inerte une solution de 5,55 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/5-10-époxy 17-(prop-1-ynyl) estr-9 (11)-èn 17β-ol obtenu au stade A de l'exemple 7 avec 200 mg de 25 chorure cuivreux. On agite à 0,+5°C, puis ajoute en 15 minutes 50 cm3 de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite ensuite pendant 1 heure à 20°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu 30 sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (7-3) et obtient 6,3 g de produit attendu.

 $/\alpha/_D = -56^{\circ} + 2^{\circ}$ (c = 0.8% chloroforme).

Analyse : C35 H49 NO4 (547,75)

Calculé: Cx 76,74 Hx 9,02 Nx 2,56

35 Trouvé : 76,6 9,2 2.5

Stade B: 176-hydroxy 116-/4-(N.N-dipropylamino) phenyl/ 174-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

A une s lution d 5,83 g de produit bt nu au stade A dans 80 cm3 de méthan 1 on ajoute 10 cm3 d'acide chlorhydriqu 2N et 40 agit à 20°C pendant 50 minut s. On neutralise par addition de

```
soude N, évapor l'solvant s'us pression r'duita at file
   résidu au chlorur d' méthylène. On lave la phase organique en les
   sèche et évapore le solvant. On chromatographie 1 residues
   silice en éluant au mélange triuène-acétate d'éthyle (75/25) et
5 obtient 3,81 g de produit att ndu.
   Spectre IR (chloroforme)
  Absorption à 3600 cm<sup>-1</sup> (OH), 1654 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1610-1595-1558 et
  1517 cm<sup>-1</sup> (\Delta 4,9 + bandes aromatiques), 2240 cm<sup>-1</sup> (CaC).
        Les produits ci-après constituent des exemples d'autres
10 produits pouvant être obtenus par le procédé de l'invention :
   - la 11β-/4-(N-éthyl N-méthylamino) phényl/ 17β-hydroxy 17α-(prop-
   1-ynyl) estra 4.9-dièn-3-one (F = 174°C; \kappa_n = +149° + 2.5° (c=1x CHCl_3)/
   - la 17\beta-hydroxy 11\beta-/N-methyl 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl/17\alpha-
   (prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one (F = 176°C; \alpha_D = +133° + 3° -
15 c = 0.8x CHCl_3);
   - le liβ-(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino 17α-(prop-1-ynyl)
   estra 4.9-dièn-17\beta-ol, isomère 2 (F = 260°C; \alpha_D = 141° + 3.5° -
   c = 0.81 \text{ CHCl}_3:
   - le 11/3-(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino 17-(-(prop-1-ynyl)
20 estra 4,9-dièn-17\beta-ol (isomère E) (F=220°C; \alpha_{n}= +164° + 3.5° -
   c = 0.8 \times CHCl_3);
   - le N-oxyde de 17β-hydroxy 11β-(4-pyrrolidylphényl) 17α-(prop-1-
   ynyl) estra 4,9-dièn-3-one (F=220°C; \alpha_{D}= +88° + 2,5° - c=0,75% CHCl<sub>3</sub>);
  - la 17\beta-hydroxy 11\beta-/4-N-méthyl N-(1-méthyléthyl) aminophényl/
^{25} 17\alpha-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one (\kappa_{\rm p} = +140° + 3,5° -
   c = 0.5 CHCl<sub>2</sub>);
   - le N-oxyde de 11β-/4-(K, N-diméthylaminoéthyloxy) phényi/ 17β-
   hydroxy 17 \angle -(\text{prop-1-ynyl}) \text{ estra } 4.9 - \text{dien-3-one } (\alpha_n = +60.5^{\circ} - 1.5 - 1.5)
   c = 1,2% CHCl_3);
30 - le N-oxyde de 176-hydroxy 116-/(N-méthyl) 2,3-dihydro lH-indol-
   5-y1/17a-(prop-1-ynyl) estra 4.9-dien-3-one (a_D^2 = +103^{\circ} + 2.5^{\circ} -
   c = 0.8% CHCl_3);
   - la 17\beta-hydroxy 11\beta-/4-(N-méthyl N-triméthylsilylméthyl) amino-
   phényl/ 17 (prop-1-ynyl) estra 4.9-dièn-3-one;
35 - la 17\beta-hydroxy 11\beta-/4-(N-méthyl N-diméthylaminoéthyl) amino-
   phényl/ 174-(prop-1-ynyl) estra 4.9-dièn-3-one;
   - la 17\beta-hydroxy 11\beta-/4-(N-méthyl pipérazin-1-/1) phényl/ 17\alpha-
    (prop-1-ynyl) stra 4,9-dièn-3-one;
   - la 17-hydroxyimino 118-(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-
40 3-one. /</_D = +207.5^{\circ} + 3.5^{\circ} (c = 1* CHCl_3);
```

- le 3(E)-hydroxylmino 17-hydroxylm no 116-(4-dimethy.sm.) nyl) estra 4,9-dièn-3-one ($M_D = +195^{\circ} + 3^{\circ} - C + 1^{\circ} + CH^{-1}$) - 1 3(Z)-hydroxyimino 17-hydroxyimin 11f-14-dimethylar.: ; ... nyl) stra 4.9-dièn-3-on (+ 163° + 2.5° + c = 0.6% OH);

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

15

Etude de l'activité des produits sur les récepteurs normansur.

Récepteur minéralocorticoide du rein du rat.

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 140 à 160g. surrénalectomisés depuis 4 à 8 jours sont sacrifiés et leurs 10 reins sont perfusés in situ avec 50 ml d'un tampon Tris 10m M-Saccharose 0,25 M, HCl ph 7,4. Les reins sont enswite prélévés, décapsulés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 3 ml de tampon). L'homogénat est centrifugé pendant 10 mm à 800 g, à 0°C.

Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée sur le récepteur glucocorticoIde, le 118, 178 dihydroxy 21méthyl pregna 1,4,6-trien 20-yn 3-one stéroide se fixant uniquement sur le récepteur glucocorticolde est additionné au surnageant à la concentration finale de 10-6M. Ce surnageant 20 est ultracentrifugé à 105 000 g pendant 60 mm à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi, obtenu, sont incubées à 0°C avec une concentration constante (T) d'aldostérone tritiée en présence de concentrations croissantes (0-2500, 10-9M) d'aldostérone froide ou du produit froid à 25 étudier. Après un temps (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur androgène de la prostate de rat Des rats mâles Sprague Davley EOPS de 160 à 200 g 30 sont castrés. 24 heures après la castration, les animaux sont sacrifiés; les prostates sont prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoro éthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 5 ml de TS). 35 L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 60 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant deux heur a avec une conc ntration constant (T) de produit P $(17\beta-hydroxy-17\alpha-méthyl-estra-4,9,11$ trien-3- n) en présence d concentrations croissantes 40 (0 - 1000 10⁻⁹M) soit de P froid, s it de testostérone

froide, soit du produit à t ster. La concentration de f tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque inpubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine.

Des lapines impubères d'environ 1 kg recoivent une application cutanée de 25 µg d'estradiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés; les utérus sont prélévés, pesés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4)(1 g de tissu pour 50 ml de TS).

L'homogenat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mm)
à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu
sont incubées à 0°C pendant un temps (t), avec une concentration
constante (T) de Produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9pregnadiène-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes (0 - 2500. 10⁻⁹M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration
de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon d'extran.

Récepteur glucocorticolde du thymus de rat

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélévés et homogénémaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélévés et homogénémaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélévés et homogénémaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélévés et homogénémat sée à 0°C dans un tampon Tris 10mM, saccharose 0,25M, dithiothreitol 2mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS). l'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t)avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes (0 - 2500 . 10-9M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur estrogène de l'utérus de souris

Des souris femelles impubères âgées d 18 à 21 jours sont sacrifiées; les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétraflucroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS(Tris 10mM, saccharose 0,25M HCl

pH 7,4) (1 g de tissu pour 25 ml de TS). L'homogénat e en ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Les slaquotes de surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) d'estadiol tritié en présence de concentrations croissantes (0 - 1000.10⁻⁹M) soit d'estradiol froid, soit du produit froid à tester. La concentration d'estradiol tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée B en fonction du logarithme de la T concentration de l'hormone de référence froide et B en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation $I_{50} = \frac{(B}{T} \max + \frac{B}{T} \min)/2$.

B max = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubaT

20 tion de cette hormone tritiée à la concentration (T).

B min = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incuba-Tion de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500.10⁻⁹M).

Les intersections de la droite I₅₀ et des courbes per-25 mettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50% la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation $ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$.

30 Les résultats obtenus sont les suivants :

. .

.

						,	•		r -				· .	
							64	,			, ' . 		. ~ (0057
~~	~~ 20	((22	` 20	~ ~	~~ 12	~ 16	~~~ ±	~	8	}	{ 17	4		Produit de
													d.incubation	Temps
	1		1	0,8	- 0	1,7	1	1 1 0	1	1	1	0	2H 4H 24H	Minéralo corticolde
	4,6	1 0	1 2	7,3	2,8	29	9,8	- 32	- 14,7	1	68	- 20	2H 411 24H	Androgène
	5: 15,2 - 38	175 - 843	2: 1,1 - 2,	5: 10 - 4.	8: 0,6 - 0.	129 - 166	6,3 - 8	78 - 467	2 81 - 268	1 41 - 250	81 - 351	174 - 640	2H 4H	Progestogène
•	9 104	: - 178 221	5: - 7,8 5	3: - 171 118	4: - 5,3 6,	283 259	3: - 9 14	254 292	: - 212 167	1 46 94	279 235	270 265	24H : 2H 4H 24H	Cluco-
	0	0 1	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	0	, <u>2</u>	0	0	0	0	0	0	0	2H 4H 24H	: Estrogène

Conclusion :

Les produits étudiés et plus particulièrement les produits des exemples 4, 17, 10, 16 et 22 présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticolde et progestagere sainsi qu'une légère affinité pour le récepteur androgène. Par contre, ces produits ne présentent aucune activité sur les récepteurs minéralocorticolde et estrogène.

Des résultats obtenus, on peut conclure que les produits peuvent présenter une activité agoniste ou antagoniste des glucocorticoldes, des progestogènes et des androgènes.

II - Etude de l'activité anti-inflammatoire du produit de

l'exemple 4.

L'activité antiinflammatoire a été recherchée selon le test classique du granulome.

Dans la technique utilisée, modification de la méthode de R. MEIER et Coll. (Experientia, 1950, 6, 469), des rats Wistar conventionnels femelles, pesant de 100 à 110 g,receivent une implantation de deux pellets de coton de 10 mg chacun sous la peau du thorax. Le traitement sous cutané qui commence aussitôt après cette implantation, dure 2 jours à raison de 2 injections par jour; seize heures après la dernière injection, soit le troisième jour, les animaux sont sacrifiés.

Les pellets, entourés de tissu de granulome formé, 25 sont pesés à l'état frais, puis après séjour de dix-huit heures à 60°C : le poids du granulome est obtenu par déduction du poids initial du coton.

Les thymus sont également prélevés et pesés afin de déterminer l'activité thymolytique du produit .

A la dose de 50 mg/kg administrée par voie sous-cutanée, le produit de l'exemple 4 ne montre aucun effet glucocorticoïde antiinflammatoire ou thymolytique.

III - Activité antiglucocorticolde.

La technique utilisée découle de la méthode décrite 35 par Daune et C 11 dans Mol cular Pharmac logy 13, 948 - 955 (1977) The relationship be tween glucocorticold structur and effects upon thymocytes, pour des thymocytes de souris.

Des thymocytes de rats surrenal ctomisés cont incubre à 37°C pendant 3 h ur s. dans un milieu nutritif r nf rmant 510⁻⁸M de dexaméthasone, en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée, et poursuit l'incubation pendant une heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5%, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide trichloroacétique à 5%. On détermine la radioactivité retenue par le filtre.

Les glucocorticoldes et en particulier la dexaméthasone, provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits testés et, plus particulièrement, les produits des exemples 4, 14, 8, 10, 11, 16, 6, 20 et 22 s'opposent à cet effet.

Produit de l'exemple	5.10 ⁻⁸ Dexaméthason + Produit testé	% d'inhibition d l'ef- fet de la Dexaméthosons
4	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	30 70 90
14	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	18 : 57
8	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	22 53
10	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	57 85 *
11	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	14 } 34 }
16	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	28) 60)
6	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	5 : 5 : 15 : 83
20	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	21 50
22	10 ⁻⁸ M 10 ⁻⁷ M 10 ⁻⁶ M	16 69 *

^{*} A la dose d 10-6M, l'inhibition de l'effet de la dexaméthasone a été totale.

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisé sui, les projetestés ne provoquent aucun effet du type glucocorticolie.

Conclusion:

Les produits étudiés présentent une activité anti gluco-5 corticolde très marquée, tout en étant dépourvus d'activité glucocorticolde.

Compositions pharmaceutiques

•	On a préparé des comprimés répondant à la formule su	ivante:
	Produit de l'exemple 4	50 mg
10	Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium)	
	q.s. pour un comprimé terminé à	120 mg.

Revendicati ns :

1) - Les composés de formule (I)

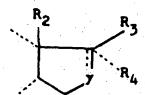
dans laquelle R₁ représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome 5 d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R₂ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone. X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur 10 d'insaturation, le groupement C = A en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un

groupement C, , c, , un groupement
OH Oelc, O-CO-elc2

- C= NOH, un groupement C=NO_alc3, ou un groupement CH2, alc1, alc2 et alc3 représentant un radical alkyle renfermant de
- 15 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle ren'ermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.
- 2) Les composés de formule (I') tels que définis à la 20 revendication 1, répondant à la formule (I) :

dans laquelle R_1 , R_2 , X t A sont définis comme a : permition 1.

- 3) Les composés de formule (I') tels que définie à la revendication 1 ou 2, pour lesquels R₂ représente un radical 5 méthyle.
 - 4) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule :



dans lequel R₂ conserve la même signification que dans la revendication 1, 2 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical

dans lequel n re-

présente le nombre 1 ou 2, R5 représente un atome d'hydro-15 gène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R₆, identique ou différent de R₅, peut 20 prendre l'une des valeurs indiquées pour Rs et peut également représenter un radical hydroxyle, R3 et R4 identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc4, O-CO-alc5, alc4 et alc5 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou 25 aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical (-с-снон,

soit un radical -COCH₂OCOalc₆, dans lequel alc₇ représente un 30 redical alkyl r nf rmant de 1 à 8 atomes de carbone éventu-lement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical CO-CO₂H, ou

CO-CO₂-alc₇ dans lequel alc₇ représ nte un radical alev. renfermant de 1 à 8 at m s de carbone, soit un radical

-C=0, soit un radical -C=0, dans lequel alc₈ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou an radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical -CEN, soit R₃ et R₄ forment ensemble un radical CH₃

 $+ \frac{1}{1} = \frac{$

dans lequel Z_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z_2 un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

- 5) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 4, pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.
- 6) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour lesquels C = A représente un groupement oxo.
- 7) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour lesquels R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.
 - 8) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels R₁ représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.
- 9) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels R₁ représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbon.
- 35 10; Les composés de formule (I') t ls que definis à la reven-

dication 7, pour lesquels R₁ représent un redical arrankyle portant une f nction amine

dans laquelle R₇ et R₈ représentent un radical alkyle enfermant 5 de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisi dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle 10 comportant au moins un atome d'azote.

11) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour lesquels R₁ représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,

un radical
$$-(CH_2)_n - N$$
 CH_3
 CH_3
 (n) 3),

15 un radical:

- 12) Les composés de f rmule (I') tels que définis à l'appeque la r v ndications 1 à 11, dans lesquels R, comporte un et m d'azote oxydé.
- 13) L'un quelconque des composés de formule (I') dont les nomes suivent :
- 11β-/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl/17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one;
- $11\beta-(4-\text{diméthyl amino phényl})17\beta-\text{hydroxy }17\alpha-\text{prop}-1-\text{ynyl})$ estra 4,9-dièn-3-one;
- 10 N-oxyde du 21-chloro 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) (17α)19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one;
 - N-oxyde du 21-chloro 9α,10α-époxy 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)(17α)19-nor pregn-4-èn 20-yn-3-one;
 - 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 17α-(prop-2-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
 - N-oxyde de 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) 17α -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one.

15

- 14) A titre de médicaments, les composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, pharmaceutiquement 20 acceptables, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.
 - 15) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 14.
- 16) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels 25 que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II):

dans laqu lle K représent un groupement cétonique bloqué 30 sous sorme d cétal, de thiocétal, d'oxim ou d méthyloxime,

 R_1 , R_2 et X conserv nt la même signification que dans 1+ revendication 1, à l'action d'un agent de déshydratation susceptibl de libérer la fon ti n céton , pour obt nir un composé de formule (I_A') :

$$rac{R_{T}}{\sqrt{r'_{A}}}$$

oue l'on soumet, le cas échéant, srit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule (I'g) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

$$\begin{array}{c|c} R & R_2 \\ \hline \\ C\acute{e}ta & (1''_B) \end{array}$$

10

15

soit à l'action de l'hydroxylamine NH2 OH libre, ou bloquée sous forme NH2 O-alc3 dans laquelle alc3 conserve sa signification de la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (I'c):

$$\begin{array}{c|c}
R_1 & R_2 \\
\hline
R_C & R
\end{array}$$

dans laquelle R représent un atom d'hydrogène ou un groupem nt alcz.

soit à l'action d'un agent de réducti n apabl de réduire sél ctivem nt la fonction cétone pour obt nir l compos de formule (I_D^\prime)

$$(r'_{D})$$

que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc, pour obtenir un composé de formule (IE)

$$\begin{array}{c|c} R_1 & R_2 \\ \hline \\ alc_1 & \end{array}$$

ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible 10 d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification de la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (I'p):

$$\mathbf{alc_2}^{\mathbf{R_1}} \qquad \qquad \mathbf{R_2}$$

ou, composé de formule (I'A), que l'on transforme, le cas 15 échéant, s lon l s méthodes connues, en dérivé pour lequel C=A représente un groupement CH₂ et, composé de formula (I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) ou (I'F) que, 1 cas échéant, 1'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un selou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R₁ comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 118 un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R₁ ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un 10 pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R₁ comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R₁ et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour 15 obtenir un sel.

- 17) Procédé de préparation selon la revendication 16, caractérisé en ce que le composé de départ utilisé est un composé dans lequel X est défini comme dans la revendication 4.
- 20 18) Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III)

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule (R₁)₂ Cu Li, de formule R₁Mg Hal et de formule R₁Li, dans laquelle R₁ conserve la même signification que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (II) correspondent.

30 19) Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),

dans lequel R₁, R₂ et K sont définis comme dans la revendication 16, R'₃ représente un radical hydroxy ou un radical CR₂, dans lequel R₂ représente le reste alc₄ d'un groupement éther ou COalc₅ d'un groupement ester, alc₄ et alc₅ étant définis comme à la revendication 4 et R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de formule (IV):

K D

10

(IV)

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule (R₁)₂CuLi, de formule R₁MgHal et de formule R₁Li, dans laquelle R₁ et Hal sont définis comme à la revendication 18, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V):

que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17β-hydroxy
17α-substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométalliqu tel qu'un lithi n ou un dérivé de potassium, pour obtenir le comp sé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant, soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le

compose 173-cyano 17a-hydroxy correspondent, dont on relative la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organo-métallique tel que décrit précédemm nt, pour obtenir le composé 178-hydroxy 17a-substitué correspondent, et que, l'acs

- obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17- substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison. à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.
 - 20)A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II) définis à la revendication 16.
- 21) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de 15 formule (V) définis à la revendication 19.
 - 22) A titre de produits industriels nouveaux, les produits dont les noms suivent :
 - le 11β -/4-(triméthylsilyl) phényl/ 3.3-/1.2-éthane diyl bis (oxy)/17d-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α , 17β -diol.
- 20 le 11β -(4-pyriāyl) 3.3-/1.2-éthane diyl bis (oxy)/ 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α . 17β -diol.
 - le 11β -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17κ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn $S\omega$, 17β -diol,
- le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (0xy)/25 17α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α , 17β -diol,
 - le 3,3-/éthane diyl bis $(oxy)/11\beta-/4-(N,N-diméthylaminoéthyl-oxy)$ phényl/ $17\alpha-(prop-1-ynyl)$ estr-9-èn $5\alpha.17\beta$ -diol.
 - le 21-chloro 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/116-(4-diméthyl-aminophényl) (17%) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5%,17 β -diol.
- 30 ~ le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17%-(prop-2-ynyl) estr-9-èn 5%,17 β -diol.
 - la 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5α , 10α -époxy 17α -/1-propynyl/ estr-9(11)-èn 17 β -ol.

Frag / mi ma

Rev ndications :

20

1.- Procédé d préparation des composés de formule (;)

dans laquelle R₁ représente un redical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome 5 d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R₂ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone. X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur 10 d'insaturation, le groupement C = A en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un

groupement C , C , un groupement
OH Oalc, 0-CO-alc,

C= NOH, un groupement C=NO_alc3, ou un groupement CH2, alc1, alc2 et alc3 représentant un radical alkyle renfermant de 15 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :

dans laquell K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d' xime ou de méthyloxime.

 R_1 , R_2 et X conservent la même signification que précédemment , à l'action d'un agent de déshydrata consceptible de libérer la f notion céton , pour obtenir un composé de formule (I_A') :

$$(\mathbf{I}_{\mathbf{A}}^{\prime})$$

5

10

oue l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule (I'g) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

$$R_{\uparrow}$$

$$(I'_{B})$$

soit à l'action de l'hydroxylamine NH2 OH libre, ou bloquée sous forme NH2 O-alc3 dans laquelle alc3 conserve sa signification précédente , pour obtenir le composé de formule (I'C) :

dens laquell R représente un atome d'hydrogène ou un groupem nt alc3, soit à l'action d'un agent de réduction capabl d'réduire sél ctiv ment la finction cétone pour bt nir l'composé de firmule (I'n)

$$R_1$$
 R_2 (r'_D)

gue l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc₁ pour obtenir un composé de formule (I_E)

$$R_1 \longrightarrow R_2$$

$$(I_{E}')$$

$$alc_10$$

ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible 10 d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification précédente , pour obtenir un composé de formule (I'p):

ou, composé de formule (I'_A) , que l'on transform , le cas échéant, selon les méthodes connues, n dérivé pour lequel

C=A représent un groupem nt CH₂ et, composé de formule.

(I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) ou (I'F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un soit, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R₁ comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R₁ ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R₁ comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement un niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R₁ et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

15 2.- Procédé selon la revendication 1, pour la préparation des composés de formule (I'), tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I):

dans laquelle R₁, R₂, X et A sort définis comme à la revendica-20 tion 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :

dans lequelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de c'tal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime.

R₁, R₂ et X conserv nt la même signification que précèd mment . , à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour bt nir un composé de formule (I'_A):

$$(\mathbf{I}_{\mathbf{A}}^{\prime})$$

oue l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule (I'g) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

5

soit à l'action de l'hydroxylamine NH2 OH libre, ou bloquée sous forme NH2 O-alc3 dans laquelle alc3 conserve sa signification précédente , pour obtenir le composé de formule (I'C) :

$$\begin{array}{c|c} R_1 & R_2 \\ \hline \\ R_0 & R_0 \end{array}$$

dans laquell R représ nte un atome d'hydrogène ou un groupement alc₃, soit à l'acti n d'un agent d réduction capable d réduire sélectivement la f nction cét ne pour obt nir l composé de formule (I_D^\prime)

$$(r'_{D})$$

que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc₁ pour obtenir un composé de formule (I_E)

$$(I_{E}^{\prime})$$

ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible

10 d'introduire le groupement CO alc2 dans lequel alc2 conserve

la signification précédente , pour obtenir

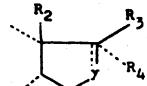
un composé de formule (I'p):

$$\begin{array}{c|c}
R_1 & R_2 \\
\hline
 & (r'_F) \\
\end{array}$$
slc₂COO

ou, composé de formule (I'A), que l'on transforme, le cas 15 échéset, selon les méthodes connues, en dériv pour lequel

C=A représ nte un group ment CH2 et, composé de formules $(I_{A}^{\dagger}), (I_{B}^{\dagger}), (I_{C}^{\dagger}), (I_{D}^{\dagger}), (I_{E}^{\dagger}) \text{ ou } (I_{F}^{\dagger}) \text{ que, } \exists e \text{ cas}$ Scheant, l'on soumet à l'action d'un acid pour obtenir un sel 3.- Procédé selon la revendicati n l. caractérisé n c que l cn 5 utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle P représente un radical méthyle.

4.- Procédé selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle X représente le reste d'un cycle de formule



dans lequel R2 conserve la même signification que dans la ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise revendication 1

la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical

10

30

dans lequel n re-

présente le nombre 1 ou 2, R5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone 20 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, Rg, identique ou différent de R5, peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R5 et peut également représenter un radical hydroxyle, R3 et R4 identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un 25 radical OH, Oalc4, O-CO-alc5, alc4 et alc5 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renferment de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical -c-сн₂сн,

soit un radical -COCH2OCOalc6, dans lequel alc6 représente un radica alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone év ntucliement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical CO-CO2H, ou

CO-CO2-alc7 dans lequel alc7 représente un radical (lay)

H

-C=0, soit un radical -C=0, dans lequel alcg représente
un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un

radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,
soit un radical -C=N, soit R₃ et R₄ forment ensemble
un radical CH₃

 $\begin{array}{c} r^{n_3} \\ BC - 0 & Z_1 \\ - C - Z_2 \end{array}$

dans lequel Z₁ représente un atome d'hydrogène, un radical 10 alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z₂ un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

5.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou :
caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle le cycle D ne porte pus d'insaturation
éthylénique, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène et n est
égal à 1.

6.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un

7.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R₁
25 est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical

arvl ou aralkyl portant une fonction amin - , dans la-

qu'lle R7 et R8 représentent un radical alkyle renfermant de l 35 à 8 alomes de carbon ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire r nfermant d 1 à 8 atom s de cartone, compare un ou plusieurs hétéroatomes choisi dans l groupe constitue par l'oxygèn , l'azot et l soufr , dont au moins un tork d . zote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moirs de 5 atome d'azote, un radical 2, 3 ou 4-pyridine, un radical

$$-(CH_2)_n$$
 -N CH₃ (n > 3)

15

8.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, pour 10 la preparation des composés de formule (I), telle que définie a la revendication 2.

9.- Procédé selon l'une quelconque des revendications l à 8, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est preparé en soumettant un composé de formule (III) :

$$R_2$$

$$(III)$$

à l'acti n d'un composé choisi dans le groupe constitué par les c mp sés de formule $(R_1)_2$ Cu Li, de formule R_1Mg Hal et de formule R_4Li , dans laquell R_1 conserv la même signification

que dans la r vendication 1 et Hal représente un atome 3 gène, le cas échéant, n présence d'halogénur curvieux, pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

10.- Procédé selon l'un quelconqu des revendications l à 8, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la fair mule (II'),

dans lequel R₁, R₂ et K sont définis comme dans la revendication 1, R", représente un radical hydroxy ou un radical OR, 10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éthe.

10 dans lequel R_e représente un alc₄ et alc₅ étant définis ou comme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrocomme

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule (R₁)₂CuLi, de formule R₁MgHal et de formule R₁Li, dans laquelle R₁ et Hal sont définis comme à la revendication 9, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V):

que l'en soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action

d'un magnésion approprié, pour l'tenir le composé **QQ.5.7/1.4.5**;
17α-substitué corresp ndant, <u>soit</u> à l'acti n d'un d'rive organimétallique tel qu'un lithien u un dérivé de notassium, pour
obtenir le composé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant,

- 5 soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17β-cyano 17α-hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant, et que, le cas
- 10 échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17 -hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17- substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à
- 15 l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.
 - 11.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I') dont les noms suivent :
- 20 11β-/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl/17β-hydroxy 17α- (prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one;
 - 11β-(4-diméthyl amino phényl)17β-hydroxy 17α-prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
- N-oxyde du 21-chloro 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)
 25 (17α)19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one;
 - N-oxyde du 21-chloro 9α,10α-époxy 17β-hydroxy 11β-(4diméthylaminophényl)(17α)19-nor pregn-4-èn 20-yn-3-one;
 - 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 17α-(prop-2-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
- 30 N-oxyde de 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)17α-(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one.